

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARCOS CHRISTIANO LANGE

**INVESTIGAÇÃO DE FORAME OVAL PATENTE: CORRELAÇÃO ENTRE O
DOPPLER TRANSCRANIANO E O ECOCARDIOGRAMA
TRANSESOFÁGICO**

CURITIBA

2009



PARECER

Aos onze dias do mês de dezembro do ano de dois mil e nove, a banca examinadora constituída pelos Professores Doutores **Luiz Roberto Aguiar**, **Cláudio L. Pereira da Cunha** e Dr. **Lineu César Werneck**, exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por **Marcos Christiano Lange**, do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde – Mestrado, da Universidade Federal do Paraná, intitulada: “ INVESTIGAÇÃO DE FORAME OVAL PATENTE, CORRELAÇÃO ENTRE O DOPPLER TRANSCRANIANO E O ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO ”. A Banca examinadora considerou que **Marcos Christiano Lange**, apresentou trabalho adequado para Dissertação de Mestrado e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna** e a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.

Curitiba, 11 de dezembro de 2009.

Prof. Dr. Luiz Roberto Aguiar

Prof. Dr. Cláudio L. Pereira da Cunha

Prof. Dr. Lineu César Werneck

MARCOS CHRISTIANO LANGE

**INVESTIGAÇÃO DE FORAME OVAL PATENTE: CORRELAÇÃO ENTRE O
DOPPLER TRANSCRANIANO E O ECOCARDIOGRAMA
TRANSESOFÁGICO**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Departamento de Clínica Médica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Lineu Cesar Werneck

Co-orientadora: Profa. Dra. Viviane Flumignan Zétola

CURITIBA

2009

Lange, Marcos Christiano

Investigação de forame oval patente : correlação entre o doppler transcraniano e o ecocardiograma transesofágico / Marcos Christiano Lange. Curitiba, 2009.

83 f. : il., col. ; 30 cm.

Orientador: Lineu Cesar Werneck

Co-orientadora: Viviane Flumignan Zétola

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna.

1. Ultra-Sonografia Doppler Transcraniana. 2. Embolia paradoxal. 3. Forame oval patente. 4. Ecocardiografia transesofagiana. I. Werneck, Lineu Cesar. II. Zétola, Viviane Flumignan. III. Título.

NLM WG 210

Aos meus pais, Dorvalina e Victor, pelos ensinamentos e pela eterna e incondicional confiança.

AGRADECIMENTOS

Neste momento nunca conseguimos recordar todos os nomes que em algum momento de nossa vida nos ensinaram algo, por mais que seja pouco, sempre terá um valor e devo a gratidão.

A DEUS, que sempre foi lâmpada para os meus pés e luz para o meu caminho.

À Fernanda, minha esposa, sempre com seu apoio e sua paciência, nunca medindo forças para auxiliar nos meus propósitos.

A todos os meus familiares, principalmente minha avó Hildegard, exemplo de vida, minha irmã Marcia, meu cunhado César, e meus queridos sobrinhos João Victor e Luiza e à minha prima Daniela, modelo na busca pelo aprendizado e interesse pela ciência.

Ao Professor Dr. Lineu César Werneck, alguém que nunca mediu esforços para que o Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR alcançasse a posição de hoje, com respeito em âmbito nacional.

Ao Professor Dr. Edison Matos Nývák, pelo seu apoio e sua luta contínua na busca de melhorias para o Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR.

À Professora Dra. Viviane Flumignan Zétola, que me apresentou o mundo da ultrasonografia e sempre me permitiu sonhar e principalmente ser um visionário.

Ao Dr. Élcio Piovesan, amigo a quem devo uma grande parte da decisão quanto a minha especialidade e ao interesse em pesquisa científica.

Ao Dr Pedro A. Kowacs, que sempre estimulou o meu interesse científico e o aprimoramento contínuo na neurologia.

Ao Professor Dr. Admar Souza, chefe do Serviço de Ecocardiografia, pela crença na realização deste projeto.

A todos os professores, médicos, colegas e residentes com quem aprendi a arte da neurologia desde o início da minha formação acadêmica no Hospital de Clínicas.

Aos colegas Juliano André Muzzio e Francisco Germiniani, pelo auxílio na realização do projeto.

A todos os pacientes que participaram deste estudo.

Vá até onde puder ver. Quando lá chegar, poderá ver ainda mais longe

Johann Wolfgang von Goethe

RESUMO

O forame oval patente (FOP) é o principal mecanismo de embolia paradoxal (EP), podendo ter uma relação com o acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) e com a migrânea. O ecocardiograma transesofágico contrastado (ETEc) é considerado padrão-ouro para o diagnóstico de FOP. Estudos prévios demonstraram boa correlação do Doppler transcraniano contrastado (DTCc) com o ETEc na identificação de FOP. O objetivo deste estudo foi avaliar a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico de FOP pelo DTCc com técnica padronizada comparado ao ETEc. Metodologia: Foi realizada uma revisão retrospectiva de prontuários de pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná submetidos à pesquisa de FOP por ETEc e por DTCc no período de primeiro de abril de 2005 a 31 de maio de 2007. Resultados: Foram avaliados 45 pacientes, dos quais 26 apresentaram FOP pelo DTCc e pelo ETEc, 14 não apresentaram FOP em nenhum dos dois exames, dois com FOP somente pelo ETEc e três com FOP somente pelo DTCc, houve uma concordância substancial entre os métodos, $r_s = 0,761$ (IC 95% 0,469 – 1,00, $p < 0,001$). Com o uso de técnica padronizada, o DTCc apresentou sensibilidade de 92,85% e especificidade de 82,35% comparado ao ETEc. Conclusão: O DTCc com técnica padronizada é exame adequado para a triagem de FOP.

Palavras-chave: Ultra-Sonografia Doppler Transcraniana. Embolia paradoxal.

Forame oval patente. Ecocardiografia transesofagiana.

ABSTRACT

Patent foramen ovale (PFO) is the most common mechanism for paradoxical embolism (PE), and for this reason it is a recognized mechanism for ischemic stroke and it could be related to other diseases as migraine. Contrast-enhanced transesophageal echocardiography (cTEE) is considered the gold-standard method to PFO diagnosis. The importance of the contrast-enhanced transcranial Doppler (cTCD) in to the PFO diagnosis compared to cTEE was previously presented by others. This study was conducted to evaluate the sensitivity and specificity of a standardized cTCD methodology to PFO diagnosis compared to cTEE. Methodology: A retrospective review of patients followed at the Cerebrovascular Outpatient Clinic of the Neurology Division of the Hospital de Clínicas from Universidade Federal do Paraná submitted to PFO diagnosis by cTEE and by standardized cTCD between April 2005 and May 2007. Results: Forty five patients were evaluated, from whom 26 had PFO by cTCD and by cTEE, 14 patients did not have PFO by any method, two patients had PFO only by cTEE and the other three patients only by cTCD, there was a substantial correlation between cTCD and cTEE to PFO diagnosis, $r_s = 0.761$ (95% CI 0.469 – 1.00, $p < 0.001$). Standardized cTCD had a sensitivity of 92.85% and specificity of 82.35% to the diagnosis of the PFO compared to cTEE. Conclusion: The cTCD with a standardized technique is a good screening method for PFO diagnosis.

Key words: Ultrasonography Transcranial Doppler. Paradoxical embolism. Patent foramen ovale. Transesophageal echocardiography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – DIAGRAMA DO CORAÇÃO COM O FORAME OVAL	2
FIGURA 2 – DESENVOLVIMENTO EMBRIOLÓGICO DO FORAME OVAL.....	3
FIGURA 3 – ETEc COM VISUALIZAÇÃO DE SOLUÇÃO CONTRASTANTE (SETA) NO AE..	14
FIGURA 4 – PASSAGEM DE <i>HITS</i> (SETAS) PELA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA DIREITA DURANTE ESTUDO PARA EMBOLIA PARADOXAL	21
FIGURA 5 – PREPARO DA SOLUÇÃO CONTRASTANTE.....	25

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – FREQUÊNCIA DE FORAME OVAL PATENTE EM ESTUDOS DE NECROPSIA..	5
TABELA 2 – PRESENÇA DE FOP EM PACIENTES COM AVEi.....	10
TABELA 3 – FREQUÊNCIA DE FORAME OVAL PATENTE NO ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO E TRANSTORÁCICO	16
TABELA 4 – COMPARAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE FORAME OVAL PATENTE PELO DTCC E PELO ETEC	18
TABELA 5 – DADOS DEMOGRÁFICOS NOS DIFERENTES GRUPOS.....	29
TABELA 6 – INDICAÇÃO CLÍNICA NOS DIFERENTES GRUPOS.....	30
TABELA 7 – FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES NOS DIFERENTES GRUPOS	31
TABELA 8 – CARACTERÍSTICAS DA PASSAGEM DE <i>HITS</i> NOS PACIENTES COM FORAME OVAL PATENTE – GRUPO 1 (n = 29).....	32
TABELA 9 – CARACTERÍSTICAS DA PASSAGEM DE <i>HITS</i> NOS PACIENTES DO SUBGRUPO FOP PADRÃO CORTINA (n = 13)	33
TABELA 10 – DTCC <i>versus</i> ETEC PARA O DIAGNÓSTICO DE FOP (n = 45).....	34
TABELA 11 – ETEC <i>versus</i> DTCC PARA O DIAGNÓSTICO DE FOP (n = 45).....	35
TABELA 12 – PRESENÇA DE ANEURISMA DE SEPTO ATRIAL NOS DIFERENTES GRUPOS	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

°C	-	graus Celsius
%	-	percentagem
µm	-	micrometros
®	-	marca registrada
ACM	-	artéria cerebral média
AD	-	átrio direito
AE	-	átrio esquerdo
AIT	-	ataque isquêmico transitório
ASA	-	aneurisma de septo atrial
AVE	-	acidente vascular encefálico
AVEi	-	acidente vascular encefálico isquêmico
AVEic	-	acidente vascular encefálico isquêmico criptogênico
CDE	-	comunicação direita-esquerda
cm	-	centímetros
dB	-	decibéis
DM	-	diabete melitus
DTC	-	doppler transcraniano
DTCc	-	doppler transcraniano contrastado
DVE	-	doença vascular encefálica
EP	-	embolia paradoxal
ETE	-	ecocardiograma transesofágico
ETEc	-	ecocardiograma transesofágico contrastado
ETT	-	ecocardiograma transtorácico
ETTc	-	ecocardiograma transtorácico contrastado
FAV	-	fístula arterio-venosa
FDE	-	fluxo direito-esquerdo
FO	-	forame oval
FOP	-	forame oval patente
HAS	-	hipertensão arterial sistêmica
HITS	-	<i>high intensity transitory signs</i>
MB	-	microbolhas
McA	-	migrânea com aura
MHz	-	megahertz
ml	-	mililitros
mm	-	milímetros
mmHg	-	milímetros de mercúrio
MsA	-	migrânea sem aura
MSD	-	membro superior direito
MV	-	manobra de Valsalva
n	-	amostra
NI	-	não informado
PAD	-	pressão atrial direita
PAE	-	pressão atrial esquerda
Pós	-	manobra sensibilizadora após a injeção de solução contrastante
Pré	-	manobra sensibilizadora antes da injeção de solução contrastante
RNM	-	ressonância nuclear magnética
seg	-	segundos
SIA	-	septo interatrial
SNC	-	sistema nervoso central
SSA	-	solução salina agitada
SSAs	-	solução salina agitada com sangue
TAC	-	tomografia axial computadorizada
TEP	-	tromboembolismo pulmonar
TVP	-	trombose venosa profunda
VD	-	ventrículo direito
VE	-	ventrículo esquerdo
vs.	-	versus

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1 FORAME OVAL PATENTE.....	2
2.1.1 Embriologia e Anatomia do Forame Oval	2
2.1.2 Epidemiologia do Forame Oval Patente	4
2.1.3 Patogenia do Forame Oval Patente.....	5
2.1.3.1 Síndrome de Ortodeoxia-Platipnéia	6
2.1.3.2 Doença Descompressiva	6
2.1.3.3 Migrânea.....	7
2.1.3.4 Doença cerebrovascular isquêmica	9
2.2 DIAGNÓSTICO DO FORAME OVAL PATENTE	13
2.2.1 Ecocardiograma	14
2.2.2 Doppler Transcraniano.....	17
2.2.3 Critérios para a identificação de <i>HITS</i> pelo DTC	19
3. OBJETIVOS	23
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	24
4.1 CASUÍSTICA	24
4.2 METODOLOGIA.....	25
4.2.1 Doppler transcraniano contrastado	25
4.2.2 Ecocardiograma transesofágico contrastado.....	27
4.2.3 Análise estatística	28
5. RESULTADOS	29
5.1 Indicação clínica para investigação de FOP	29
5.2 Fatores de risco cardiovasculares	30
5.3 Características do FOP pelo DTCC.....	31
5.4 Comparação dos resultados do DTCC e ETEC	33
5.5 Presença de ASA nos pacientes estudados	35
6. DISCUSSÃO	37
7. CONCLUSÕES	45
APÊNDICES.....	64
Artigo . Transcranial Doppler for patent foramen ovale screening. Is there a good correlation with transesophageal echocardiography?	67

1. INTRODUÇÃO

O forame oval patente (FOP), localizado no septo interatrial (SIA) permite uma comunicação anormal entre o átrio direito (AD) e o átrio esquerdo (AE) [Drighil e col., 2007]. Sua importância clínica está relacionada à presença de embolia paradoxal (EP), que é a passagem de substâncias originadas no sistema venoso para o sistema arterial. A EP é considerada como um possível mecanismo para o acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) [Wongpraparut e col., 2002].

O ecocardiograma transesofágico contrastado (ETEc) é considerado método padrão-ouro para o diagnóstico do FOP e da EP. O ETEc permite a identificação de microbolhas (MB), compostas por soluções que não cruzam o sistema capilar pulmonar em condições normais, injetadas em veia periférica no AE [Soliman e col., 2007]. Apesar desta característica, o ETEc é um método operador-dependente e com limitações por não permitir com segurança a identificação da comunicação extracardíaca e a localização arterial da EP [Cabanes e col., 2002].

O Doppler transcraniano contrastado (DTCc) é utilizado como exame de triagem na investigação de FOP previamente ao ETEc por ser não-invasivo, de fácil realização e repetição e ainda apresenta alta precisão quando comparado ao ETEc no diagnóstico de embolia paradoxal e FOP [Jauss e Zanette, 2000; Sastry e col., 2007]. Para a pesquisa de FOP pelo DTCc são utilizadas soluções contrastantes e técnicas sensibilizadoras semelhantes às utilizadas com o ETEc. Pretende-se, neste estudo, avaliar a correlação do DTCc com o ETEc para o diagnóstico de FOP com a utilização de metodologia padronizada conforme critérios previamente estabelecidos [Jauss e Zanette, 2000].

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FORAME OVAL PATENTE

O FOP foi descrito em 1564 pelo cirurgião italiano Leonardo Botali e consiste em um remanescente do desenvolvimento embriológico cardíaco [Drighil e col., 2007]. Sua existência ocorre pela fusão incompleta entre o septum primum e o septum secundum, com início na fossa oval do AD e término no ostium secundum do AE, conforme ilustrado na Figura 1. [Desai e col., 2006].

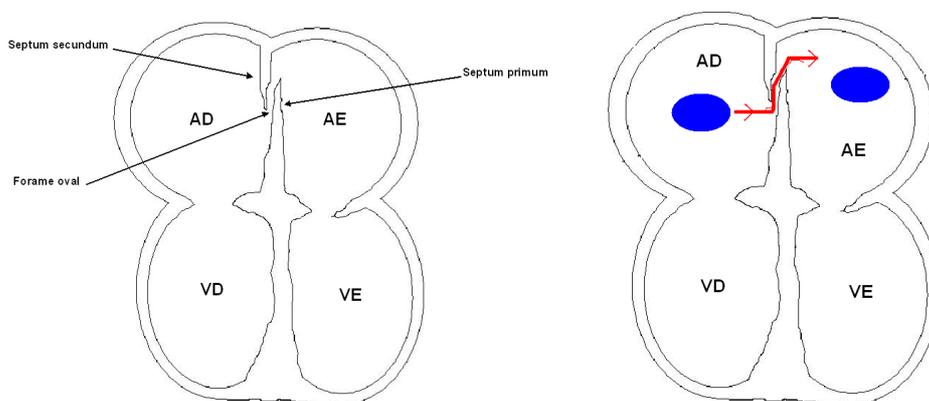


FIGURA 1 – DIAGRAMA DO CORAÇÃO COM O FORAME OVAL

Átrio direito (AD); átrio esquerdo (AE); ventrículo direito (VD); ventrículo esquerdo (VE)

2.1.1 Embriologia e Anatomia do Forame Oval

A partir de 33 dias de vida intra-uterina, o septum primum desenvolve-se do teto atrial em direção ao coxim endocárdico esquerdo e após fixação neste, oclui a abertura existente (ostium primum). A comunicação entre os átrios persiste pela existência de fenestrações no septum primum, que ao coalescerem formarão o ostium secundum [Horton e Bunch, 2004].

Após a sexta semana de gestação inicia o crescimento do septum secundum, também com origem no teto atrial, em direção ao coxim endocárdico, sobrepondo-se ao ostium secundum. O crescimento incompleto do septum secundum forma o forame oval (FO) [Hara e col., 2005].

No início da sétima semana de gestação, a justaposição do septum secundum com o septum primum permite fluxo unidirecional do AD para o AE através do FO, que está completo na décima oitava semana. Entre a 28^a e 36^a semanas, o FO mede entre 3,1 e 4,5 mm de diâmetro [Horton e Bunch, 2004; Amaral e col., 2007] (Figura 2).

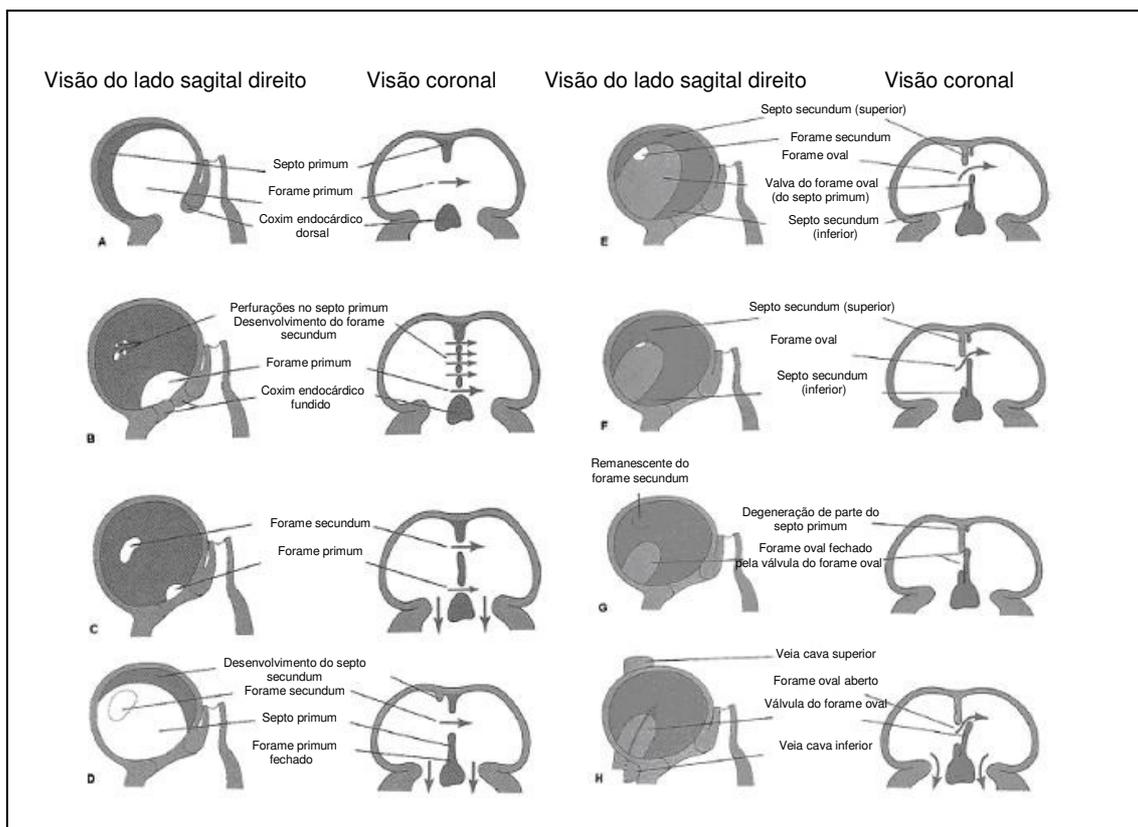


FIGURA 2 – DESENVOLVIMENTO EMBRIOLÓGICO DO FORAME OVAL

Átrio direito (AD); átrio esquerdo (AE). Fonte: modificado de Hara e col. (2005)

O FO funciona como válvula unidirecional fisiológica para a oxigenação sanguínea intra-uterina. O sangue oriundo da placenta entra através da veia umbilical, passa pela veia cava inferior, AD e cruza através do FO para o AE, entrando na circulação sistêmica. Com isto, evita-se a alta resistência existente na circulação pulmonar no período intra-uterino. O fechamento do FO antes do nascimento apresenta conseqüências fatais para o feto [Zimmer e col., 1997].

Após o nascimento e com as primeiras respirações, o início da circulação pulmonar possibilita a reversão do gradiente de pressão existente entre os átrios, o que ocasiona o fechamento funcional do FO que se segue de fibrose e completa fusão septal por volta dos dois anos de idade na maioria das pessoas. Após o fechamento do FO, persiste uma pequena área de escavação que representa 28% do SIA denominada fossa oval [Sweeney e Rosenquist, 1979].

A falta de fusão septal do SIA forma um túnel interatrial que pode abrir com a inversão dos gradientes pressóricos, denominado FOP. Este túnel permite que êmbolos originados no sistema venoso passem para o sistema arterial, ocasionando a EP [Desai e col., 2006].

2.1.2 Epidemiologia do Forame Oval Patente

Estudo anatomo-patológico realizado por Thompson e Evans em 1930 analisou a prevalência do FOP em 1100 necropsias e observou a presença do FOP em 35% dos casos, com o diâmetro deste variando entre dois e 10 mm [Perez, 2006]. Análises mais recentes, ao estudarem 965 necropsias, demonstraram uma incidência de FOP em 27,3% dos casos, com diâmetro variando entre um e 19 mm [Hagen e col., 1984]. Com o aumento da idade ocorre redução progressiva da presença do FOP, estando presente em 34% nas

primeiras três décadas de vida e 20% nas nona e décimas décadas de vida, sugerindo que o fechamento anatômico ocorre mesmo durante a idade adulta, porém o tamanho do FOP aumenta com a idade, medindo 3,4 mm na 1ª década e 5,8 mm na 10ª década de vida, isto podendo ocorrer pela dilatação do AE secundária a diferentes cardiopatias [Hagen e col., 1984; Abhayaratna e col., 2006]. Meta-análise de estudos de necropsia para a prevalência de FOP, demonstrou que a prevalência de vida do FOP é de 26,87% (Tabela 1).

TABELA 1 – FREQUÊNCIA DE FORAME OVAL PATENTE EM ESTUDOS DE NECROPSIA

Autores	Ano	n	% FOP
Parsons e Keith	1897	399	26
Fawcett e Blachford	1900	306	31,7
Scammon e Norris	1918	1809	29
Thompson e Evans	1930	1100	37
Patten	1931	4083	24,6
Seib	1934	500	17
Wright e col	1948	492	22,9
Schroeckenstein	1972	144	35,4
Sweeney e Rosenquist	1979	64	31
Hagen e col	1984	965	27,3
Penther	1994	500	14,6
Schneider e col	1996	35	26
TOTAL		10397	26,87

FONTE: modificado de Pérez (2006)

NOTA: n = amostra; % FOP = porcentagem de forame oval patente

2.1.3 Patogenia do Forame Oval Patente

O principal mecanismo fisiopatológico do FOP é a inversão de fluxo sanguíneo do AD para AE, o que permite: 1- redução da oxigenação do sangue arterial com sintomas hipoxêmicos (síndrome de ortodeoxia-platipnéia), 2- embolias gasosas (doença descompressiva), 3- passagem de peptídeos

vasoativos através do FOP (migrânea com aura) e 4- embolias sólidas (AVEi), sendo os três últimos representantes de EP.

2.1.3.1 Síndrome de Ortodeoxia-Platipnéia

A síndrome de ortodeoxia-platipnéia compreende a combinação de dispnéia (platipnéia) e redução da saturação arterial na posição ortostática com melhora na posição supina (ortodeoxia) [Hara e col., 2005].

O mecanismo está relacionado a *shunt* anatômico vascular pulmonar (tromboembolia pulmonar de repetição), *shunt* parenquimatoso pulmonar (síndrome hepatopulmonar na cirrose hepática) ou *shunt* intra-cardíaco como o presente na comunicação direita-esquerda (CDE) intra-cardíaca (FOP, defeito do SIA e aneurisma do SIA fenestrado) [Hara e col., 2005; Delalieux e col., 2008].

Além do componente anatômico, a manifestação clínica da síndrome de ortodeoxia-platipnéia depende da elevação da pressão do AD, inversão do gradiente de pressão e fluxo direito-esquerdo (FDE) através do FOP [Cheng, 1992; Delalieux e col., 2008].

2.1.3.2 Doença Descompressiva

A doença descompressiva é caracterizada pela embolia gasosa na fase de descompressão ao término do mergulho autônomo devido à presença de bolhas de nitrogênio [Cartoni e col., 2004]. A embolia ocorre na maioria dos mergulhadores, porém a presença de sintomas clínicos é incomum, e quando presentes podem ser divididos em dois tipos: tipo 1, caracterizado por artralgia localizada, mialgia e/ou rash cutâneo; e tipo 2, caracterizado por sintomas

neurológicos (tremores, parestesias, cefaléia intensa, confusão mental, paraplegia e alterações de equilíbrio), dispnéia e dor torácica [Hara e col.,2005].

Mergulhadores profissionais com história prévia de doença descompressiva apresentam maior frequência de FOP (68%) quando comparados com mergulhadores sem doença descompressiva prévia (28%) [Cartoni e col., 2004]. Estudos com ETEc demonstraram que a doença descompressiva em pacientes com FOP está relacionada ao rápido início dos sintomas, maior frequência de sintomas tipo 2, FDE em repouso e maior diâmetro do FOP [Cartoni e col., 2004; Torti e col., 2004].

A análise da morfologia da fossa oval demonstrou que pacientes com FOP e doença descompressiva apresentam mobilidade acima de 2 mm em 71% dos casos em comparação a 29% dos pacientes com FOP sem doença descompressiva, sugerindo que a maior movimentação do SIA facilitaria a presença de FDE pelo FOP, ocasionando a EP e a sintomatologia da doença descompressiva [Cartoni e col., 2004].

É importante ressaltar que embolias gasosas podem estar presentes em intervenções neurocirúrgicas realizadas com o paciente em posição sentada, para as quais a investigação prévia de FOP pode identificar os pacientes com maior risco de EP [Stendel e col., 2000].

2.1.3.3 Migrânea

A migrânea está incluída no grupo de cefaléias primárias conforme a classificação internacional de cefaléias e acomete até 15,2% da população [Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004; Queiroz e col., 2009]. A migrânea caracteriza-se por episódios recorrentes de cefaléia unilateral, de

moderada a forte intensidade, duração entre 4 e 72 horas, com piora ao esforço físico e associada a náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia [Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004]. Na presença de sintomas neurológicos focais (visual, sensitivo ou motor), a doença é denominada migrânea com aura (McA) e na sua ausência, migrânea sem aura (MsA).

Estudos prévios demonstraram a presença elevada de FOP (40%) em pacientes com migrânea, principalmente McA [Anzola e col., 1999; Domitrz e col., 2007; Schwedt e col., 2008]. Estudo de familiares de pacientes com FOP observou que 71% destes apresentavam McA comparado a 21% dos familiares de pacientes sem FOP, aventando um componente genético para o FOP em pacientes com McA [Wilmshurt e col., 2004].

O mecanismo desta associação não é bem definido. A primeira hipótese está relacionada a neuropeptídeos vasoativos, os quais normalmente são filtrados pela rede capilar pulmonar, e na presença de FOP, cruzam através do SIA e desencadeiam a cefaléia migranosa após a embolia paradoxal. Portanto, o FDE em direção ao sistema nervoso central (SNC) poderia ser gatilho para a crise migranosa [Anzola, 2007; Cheng, 2008].

Uma segunda hipótese é a presença de uma disfunção endotelial-endocárdica representada pela alteração dos níveis de peptídeo natriurético atrial em pacientes com migrânea. O peptídeo natriurético atrial é liberado pelos miócitos atriais e está relacionado com vasoconstrição e agregação plaquetária [Yankovsky e Kuritzky, 2003]. Na presença de FOP e FDE, a concentração de peptídeo natriurético atrial no SNC estaria elevada e desencadearia a crise migranosa [Schwedt e Dodick, 2006].

2.1.3.4 Doença cerebrovascular isquêmica

A doença vascular encefálica (DVE) está entre as principais causas de mortalidade no Brasil [Ministério da Saúde, 2007]. Oitenta a 85% das DVEs são de origem isquêmica (AVEi) [Minelli e col., 2007]. Destes, em aproximadamente 40% dos pacientes não é possível a identificação de mecanismo etiológico relacionado ao evento clínico, sendo classificados como AVEi criptogênico (AVEic) [Sacco e col., 1989; Klötzsch e col., 1994; Nývák e col., 2003].

Os primeiros estudos prospectivos e caso-controle que utilizaram ecocardiograma transtorácico contrastado (ETTc) para a investigação de FOP demonstraram uma prevalência maior de FOP em pacientes jovens com AVEi (40-54%) comparados a indivíduos sem história de DVE (10-15%) [Lechat e col., 1988; Webster e col., 1988]. Pacientes com AVEi apresentavam fluxo direito-esquerdo grande, caracterizado pela visualização de seis ou mais microbolhas no átrio esquerdo pelo ETTc, quando comparados aos controles [Webster e col., 1988]. As maiores frequências de FOP foram observadas nos pacientes com AVEic (54%), sugerindo que a presença de FDE e a consequente EP poderia representar o mecanismo etiológico da isquemia [Lechat e col., 1988]. A tabela 2 demonstra as características de estudos realizados com o objetivo de identificar a correlação do FOP com AVEi.

Além da maior prevalência de FOP, pacientes com AVEic também apresentam uma frequência maior de aneurisma de septo atrial (ASA), caracterizado por um abaulamento do SIA maior que 10 mm entre os átrios. Estudo prospectivo com 100 pacientes jovens com AVEi comparados a 50 controles demonstrou maior prevalência de ASA nos pacientes com AVEi (28% x 18%), esta diferença foi ainda maior nos 64 pacientes com AVEic (39,1% x

18%) [Cabanes e col., 1993]. Esse mesmo estudo observou resultados semelhantes aos previamente descritos em relação ao FOP (Tabela 2), sendo que a presença de ASA (*odds ratio*: 4,3; IC 95%, 1,3 a 14,6; $p = 0,01$) e FOP (*odds ratio*: 3,9; IC 95%, 1,5 a 10; $p = 0,003$) associaram-se ao diagnóstico de AVEic [Cabanes e col., 1993]. Meta-análise publicada recentemente demonstrou que a recorrência do AVEic em pacientes com FOP é maior quando associado à presença de ASA, provavelmente devido este permitir maior estase e propiciar a formação de trombos intra-atriais que podem cruzar através do FOP ocasionando EP [Overell e col., 2000].

TABELA 2 – PRESENÇA DE FOP EM PACIENTES COM AVEi

Autores	Ano	Grupo	Grupo	Método	Característica da amostra	FOP	FOP
		Estudo	controle			Estudo	controle
		n	n			%	%
Lechat	1988	60	100	ETTc	AVEi < 55 a	40	10
Lechat	1988	26	100	ETTc	AVEic < 55 a	54	10
Webster	1988	40	40	ETTc	AVEic < 40 a	50	15
Cabanes	1993	100	50	ETEc	AVEi < 55 a	43	18
Cabanes	1993	64	50	ETEc	AVEic < 55 a	56,3	18
Fisher	1995	92	908	ETEc	AVEi	10	8,7
Di Tullio	2007	164	936	ETTc	AVEic >39 a	18,2	21,2

FONTE: o autor (2009)

NOTA: n = amostra; AVEi = acidente vascular encefálico isquêmico; AVEic = acidente vascular encefálico isquêmico criptogênico; ETEc = ecocardiograma transesofágico contrastado; ETTc = ecocardiograma transtorácico contrastado; FOP = forame oval patente

A relação entre FOP e AVEi é questionada por outros autores. A análise de 1000 ecocardiogramas transesofágicos (ETE) demonstrou a

presença de FOP em 92 exames, não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes com história prévia de DVE *versus* pacientes sem história prévia de DVE (10% x 8,7%) [Fisher e col., 1995]. Estudo de coorte prospectivo que avaliou 1100 casos demonstrou que a presença de FOP e/ou ASA não representaria fator de risco para um primeiro AVEi. Neste estudo a incidência de AVEi em pacientes com FOP foi de 12,2 casos por 1000 pessoas/ano comparado a 8,9 casos por 1000 pessoas/ano nos pacientes sem FOP [Di Tullio e col., 2007]. Uma meta-análise publicada em 2009 demonstrou que não há uma maior recorrência de evento isquêmico, incluindo ataque isquêmico transitório (AIT) e AVEi, em pacientes com evento isquêmico criptogênico prévio e FOP comparado a pacientes sem FOP [Almekhlafi e col., 2009].

A avaliação de 601 pacientes com AVEi não observou uma relação de FOP com a recorrência do evento isquêmico, independente de seu tamanho ou associação com ASA [Homma e col., 2002]. Outros estudos confirmaram estes achados ao utilizarem o DTCC como metodologia para graduação da CDE [Serena e col., 2008].

Conforme demonstrado na tabela 2, a presença de FOP pode não representar um fator de risco para AVEi na população em geral, devendo ser considerado em pacientes que apresentam outros fatores associados como a presença de trombose venosa profunda (TVP), trombofilia, as próprias características anatômicas e fisiológicas do FOP e alterações do gradiente de pressão interatrial [Ozdemir e col., 2008].

O achado de fonte emboligênica venosa é importante na investigação da EP como mecanismo para o AVEi, porém somente 10% dos pacientes com FOP e evento arterial apresentam sinais de TVP [Biller e col., 1987]. Este achado

independe do método complementar utilizado, flebografia ou ultra-sonografia venosa de membros inferiores [Ranoux e col., 1993; Lethen e col., 1997]. Dois grandes estudos anátomo-patológicos falharam na detecção de TVP em 20% de pacientes com AVEic e FOP [Johnson, 1951; Corrin, 1964]. Achados semelhantes são descritos em pacientes com tromboembolismo pulmonar (TEP) confirmado por cintilografia pulmonar, nos quais em 20% dos pacientes não pode ser identificada fonte emboligênica venosa [Hirsh, 1990]. A presença de fonte emboligênica em veias proximais como pélvicas e veia cava inferior representa 22% dos casos de TVP em pacientes com EP [Johnson, 1951; Corrin, 1964]. Comparado a pacientes com AVEi de etiologia determinada, pacientes com AVEic apresentam maior frequência de achado de alta probabilidade para TVP pélvica por ressonância nuclear magnética (RNM) (20% x 4%) [Cramer e col., 2004].

A idade em que o FOP pode estar relacionado ao AVE não é bem definida na literatura. Diferenças na presença de FOP pelo ETE em pacientes com AVEi menores de 45 anos comparados aos pacientes acima de 45 anos (27% x 23%) não tem sido relatadas [Fukujima e col., 2005]. Porém, um padrão bimodal da frequência de FOP em pacientes com AVEi, com maior frequência em pacientes abaixo de 30 anos (39%) e acima de 79 anos (35%) já foi descrita na literatura [Gupta e col., 2008]. Mesmo em pacientes acima de 55 anos com AVEic, a presença de FOP pode representar fator de risco, apesar de menos frequente ao comparar-se com pacientes mais jovens [Handke e col., 2007].

Fatores anatômicos e fisiológicos estão relacionados com a patogenia do FOP no AVEi, entre os quais, diâmetro do FOP maior que 4 mm, extensão do túnel do FOP acima de 1 cm, grande mobilidade do SIA (acima de 6,5 mm), FDE grande e em repouso (> 20 MB no AE pelo ETEc), baixa frequência de

fatores que elevam a pressão atrial esquerda (PAE) como regurgitação mitral, dilatação do AE e hipertrofia ventricular esquerda e a presença de trombofilias associadas [De Castro e col., 2000; Natanzon e Goldman, 2003; Schuchlenz e col., 2002; Giardini e col., 2007; Goel e col., 2009]. Pacientes com AVCi e FOP grandes (≥ 4 mm) pelo ETEc apresentam aspectos sugestivos de infarto emboligênico (topografia cortical) em estudos de imagem cerebral como a tomografia axial computadorizada (TAC) e a RNM [Steiner e col., 1998].

Entre os fatores que alteram o gradiente de pressão interatrial, podem ser incluídos vômitos, evacuação, sopro de instrumento musical, atividade física súbita e relação sexual [Bogousslavsky e col., 1996; Webster e col., 1988].

2.2 DIAGNÓSTICO DO FORAME OVAL PATENTE

A investigação do FOP pode ser realizada através de exames de imagem como a TAC e a RNM [Nusser e col., 2006; Funabashi e col., 2007]. Porém devido ao alto custo e o acesso limitado a estes métodos, os estudos ultra-sonográficos, representados pelo ETEc e o DTCC, são os principais métodos no diagnóstico do FOP.

A principal vantagem do ETEc é a visualização direta do FOP e a identificação de outras fontes emboligênicas cardíacas, porém o método não permite visualizar a fonte venosa ou confirmar a presença de embolia arterial [Klötzsch e col., 1994]. Apesar de ser considerado “padrão-ouro” no diagnóstico de FOP, o ETEc apresenta variabilidade inter e intra-observador e complicações são observadas em 0,9% dos exames [Stendel e col., 2000; Cabanes e col., 2002].

O DTCC apresenta como principal característica a confirmação da passagem de embolia para o território arterial, porém não permite a

identificação da fonte venosa e do tipo de CDE (cardíaca ou extracardíaca) relacionada com a EP, podendo, portanto, ser utilizado como método de triagem no diagnóstico da FOP.

2.2.1 Ecocardiograma

Após a introdução do ecocardiograma contrastado como ferramenta de investigação por Gramiak e col. em 1969, houve a possibilidade da identificação de alterações anatômicas cardíacas e CDE *in vivo* [Fan e col., 1999]. As primeiras soluções contrastantes, entre as quais a solução salina agitada (SSA), eram incapazes de ultrapassar a circulação pulmonar pelo tamanho de suas micropartículas (maior que 8 μm), portanto não atingiam as câmaras esquerdas em condições normais. Esta propriedade demonstrou-se útil na investigação de CDE e FOP, pois a presença de MB nas câmaras esquerdas após a infusão endovenosa do contraste confirma a presença de CDE [Soliman e col., 2007] (Figura 3).

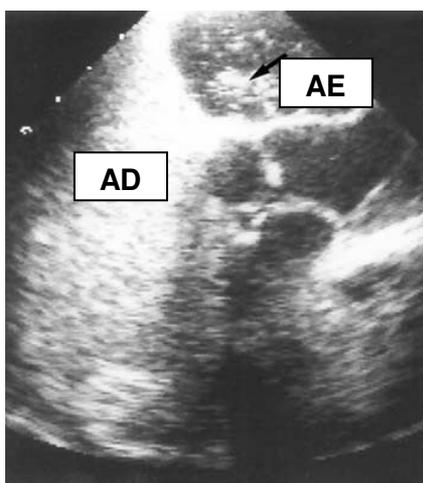


FIGURA 3 – ETEc COM VISUALIZAÇÃO DE SOLUÇÃO CONTRASTANTE (SETA) NO AE
Átrio direito (AD); átrio esquerdo (AE); ecocardiograma transesofágico contrastado (ETEc)

Fonte: modificado de Christin e col. (2007)

Até o momento existe grande discussão quanto ao número de MB presentes no AE necessárias para se considerar o exame como positivo e também na diferenciação entre CDE cardíaca (passagem de MB nas primeiras 3-6 sístoles após o contraste atingir o AD) e extracardíacas (passagem de MB após 3-6 sístoles após o contraste atingir o AD) [Horner e col., 1997; Souteyrand e col., 2006]. Poucos dados foram publicados em relação a este tema, pois CDE cardíacas podem ser vistas no AE após 3-5 sístoles do contraste ter atingido o AD devido presença de circulação hipodinâmica por cardiopatia dilatada, fibrilação atrial ou lentificação no *shunt* atrial. Além disso, fístulas artério-venosas (FAVs) pulmonares podem ter a passagem de MB nos primeiros 5 segundos (seg) após o contraste atingir o AD [Soliman e col., 2007]. Características importantes para diferenciar entre estas situações são a presença de deslocamento do SIA em direção ao AE e a presença de MB próximas ao SIA (CDE cardíaca) e a visualização de MB vindas das artérias pulmonares para o AE (FAV pulmonar) [Horner e col., 1997; Attaran e col., 2006].

Para maior positividade, o exame deve ser realizado em repouso e durante manobras que possibilitem o aumento de pressão no AD (PAD) como a manobra de Valsalva (MV) e a tosse. Estas manobras aumentam a sensibilidade do método pela inversão do gradiente de pressão interatrial existente em repouso [Kerut e col., 2006].

Um estudo demonstrou correlação igual a 100% na utilização de ETEc e Doppler colorido com estudos de necropsia na identificação de FOP [Schneider e col., 1996]. Outros estudos ecocardiográficos demonstraram similaridades menores para a identificação do FOP (Tabela 3). Isto representa a dificuldade na detecção de uma comunicação em potencial, porém, não continuamente

aberta. Outro fator importante ocorre conforme a técnica utilizada, estudos com ecocardiograma transtorácico (ETT) apresentam menor sensibilidade quando comparados a estudos com ETE na identificação de FOP (Tabela 3).

TABELA 3 – FREQUÊNCIA DE FORAME OVAL PATENTE NO ECOCARDIOGRAMA
TRANSESOFÁGICO E TRANSTORÁCICO

Autores	Ano	N	ETT +	%	ETE +	%
Zenker	1988	40	0	0	1	2,5
Pearson	1989	50	1	2	6	12
DeCoodt	1989	64	5	8	17	27
Daniel	1989	479	4	0,8	29	6,1
Lee	1991	50	0	0	4	8
Siostrzonek	1991	150	9	6	30	20
Pearson	1991	79	4	5	13	16,5
Cujec	1991	63	0	0	2	3,2
TOTAL		975	23	2,72	102	11,91

FONTE: modificado de Fisher e col. (1995)

NOTA: n = amostra; ETT+ = ecocardiograma transtorácico com FOP;

ETE+ = ecocardiograma transesofágico com FOP

Observa-se na Tabela 3 uma grande variabilidade entre os estudos analisados, com estudos com ETT apresentando FOP em 2,72% dos pacientes, variando entre 0 e 9%, enquanto estudos com ETE apresentam FOP em 11,91%, variando entre 2,5 e 20%, demonstrando uma maior positividade comparado ao ETT.

A variabilidade nos resultados do ecocardiograma deve-se a vários fatores, entre os quais o momento da injeção da solução contrastante, o acesso venoso utilizado e a manobra sensibilizadora utilizada [Gin e col.,1993; Kerut e

col., 1997, Hamann e col., 1998; Attaran e col., 2006]. Ainda, o ETE não permite identificar sinais que possam sugerir o aumento da PAD como a movimentação do SIA em direção ao AE durante a manobra sensibilizadora em até 32% dos casos [Gupta e col., 2008].

O ETE, diferente do ETT, é realizado muitas vezes com sedação para conforto do paciente (maior tolerância na passagem da sonda com transdutor pela cavidade bucal e faríngea), limitando a realização das manobras sensibilizadoras, o que pode reduzir ainda mais a sensibilidade do exame [Klötzsch e col., 1994].

Observa-se uma efetividade de 84% na inversão do gradiente de pressão interatrial com a MV e aumento deste gradiente em 21 mmHg/seg quando utilizado o ETE, demonstrando que a colaboração do paciente é importante para a realização da MV durante o ETEc [Pfleger e col., 2001].

2.2.2 Doppler Transcraniano

O Doppler transcraniano (DTC) permite por meio do uso do efeito Doppler a análise da velocidade de fluxo nos principais vasos encefálicos com o uso de transdutor pulsado de 2 MHz [Newell e Aaslid, 1992]. O DTC foi introduzido na prática clínica em 1982 por Aaslid, sendo útil para a investigação de diferentes doenças neurológicas [Zétola e col., 2006]. O primeiro estudo realizado em EP demonstrou a utilidade do DTCc ao avaliar 46 pacientes e demonstrar concordância acima de 70% na identificação da EP comparado ao ETTc [Teague e Sharma, 1991]. Após este estudo inicial, vários outros autores demonstraram a significância do DTCc comparado ao ETEc na investigação de FOP (Tabela 4).

TABELA 4 – COMPARAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE FORAME OVAL PATENTE PELO DTCC E PELO ETEC

Autores, Ano	n	Metodologia		ETEC+ /	ETEC- /	ETEC+	ETEC- /	Sensib	Especif
		DTCc	DTCc	DTCc+	DTCc- /	DTCc-	DTCc+		
		Solução	MV						
Klötzsch, 1994	111	Echovist®	NI	42	61	4	4	91	94
Job, 1994	137	Gelatina	Pós	58	66	7	6	89	92
Horner, 1997	45	Echovist®	Pós	34	7	3	1	92	87
Nygren, 1998	21	Gelatina	NI	10	9	0	2	100	82
Droste, 2000	58	Echovist®	Pós	21	21	0	16	100	57
Negrão, 2005	75	NI	NI	29	40	5	1	85	97
Souteyrand, 2006	110	SSA	Pós	42	64	0	4	100	94
Sastry, 2009	39	SSAs	NI	16	10	0	13	100	43
Kobayashi, 2009	321	SSA	Pré	46	213	59	3	44	99

FONTE: o autor (2009)

NOTA: n = amostra; DTCC = Doppler transcraniano contrastado; Especif: especificidade; ETEC = ecocardiograma transesofágico contrastado; ETEC+: FOP pelo ETEC; ETEC-: ausência de FOP pelo ETEC; DTCc+: FOP pelo DTCc; DTCc-: ausência de FOP pelo DTCc; MV: manobra de Valsalva; NI: não informado; Pós = manobra sensibilizadora após a injeção de solução contrastante; Pré = manobra sensibilizadora antes da injeção de solução contrastante; seg = segundos; Sensib: sensibilidade; SSA = solução salina agitada; SSAs: solução salina agitada com sangue.

No DTCC é utilizada solução contrastante e manobras sensibilizadoras semelhantes ao ETEC, sendo que a identificação da FOP ocorre pela visualização de sinais transitórios de alta intensidade (*high intensity transitory signs - HITS*) durante a monitoração de determinado vaso cerebral. A configuração do tronco supra-aórtico e o maior fluxo sanguíneo fazem com que a maioria das embolias encefálicas ocorra em direção à circulação carotídea, portanto o principal vaso insonado no estudo de EP é a artéria cerebral média (ACM) [Sacco e col., 2004]. Uma limitação importante no uso do DTC é a ausência de janela óssea temporal observada em aproximadamente 10% da população

[Zétola e col., 2006]. Nestes casos, a insonação da artéria basilar ou da artéria carótida interna extra-craniana pode ser utilizada para identificar a presença de *HITS*, apresentando sensibilidade e especificidade de até 100% quando comparadas a insonação da ACM, devido a presença de fenômeno embólico nestes territórios [Venketasubramanian e col., 1993; Topcuoglu e col., 2003; Del Sette e col., 2007].

2.2.3 Critérios para a identificação de *HITS* pelo DTC

O fenômeno microembólico identificado pelo DTC como *HITS* ocorre pela diferença da frequência refletida entre o material embólico e o fluxo existente no interior do vaso devido movimentação das hemáceas, sendo observado pelo Doppler em determinado volume de amostragem. Estudos experimentais analisaram as características dos *HITS* em artéria aorta de coelhos e observaram que diferentes materiais (coágulos de sangue total, plaquetas, material ateromatoso, gordura e ar) eram detectados com facilidade em níveis 15 dB acima do espectro de fluxo basal [Russel e col., 1991; Markus e Brown, 1993; Babikian e col., 1994].

Características específicas dos *HITS* [Ringelstein e col., 1998]:

- 1) curta duração (abaixo de 0,1 seg);
- 2) presença de som audível típico (“chirps”);
- 3) alta intensidade dentro do espectro de fluxo de Doppler;
- 4) visualização em qualquer momento do ciclo cardíaco;
- 5) unidirecional.

Até a introdução do DTC não era possível a identificação *in vivo* da passagem destes *HITS* nos vasos cerebrais, que em muitas situações são de

extremo auxílio na busca etiológica das DVE com conseqüente modificação do prognóstico dos pacientes analisados [Markus e col., 2005; Iguchi e col., 2008].

Os *HITS* espontâneos podem ser visualizados durante a insonação das artérias intracranianas em diferentes ocasiões como fibrilação atrial, estenose carotídea extracraniana, presença de valva metálica e durante a monitoração de endarterectomia de carotídea e de cirurgia cardíaca [Padayachee e col., 1986; Brillman, 1999; Markus, 1999; Markus e col., 2005; Iguchi e col., 2008].

Além dos *HITS* espontâneos, o uso de soluções contrastantes permite identificar a passagem de *HITS* artificiais na circulação intracraniana [Horner e col., 1997]. Estas soluções são elaboradas pela agitação de solução salina com pequena quantidade de ar ou pela agitação de componentes à base de gelatina, as quais produzem micropartículas com diâmetro maior que 8 μm , que em condições normais não passam pela circulação pulmonar e possibilitam o estudo do FOP [Teague e Sharma, 1991; Di Tullio e col., 1993; Klötzsch e col., 1994; Droste e col., 2000].

Para maior sensibilidade na investigação do FOP são avaliadas ambas as ACMs e sempre que possível utiliza-se tecnologia que permite a confirmação da passagem de *HITS* pela progressão do sinal no vaso insonado (Figura 4).

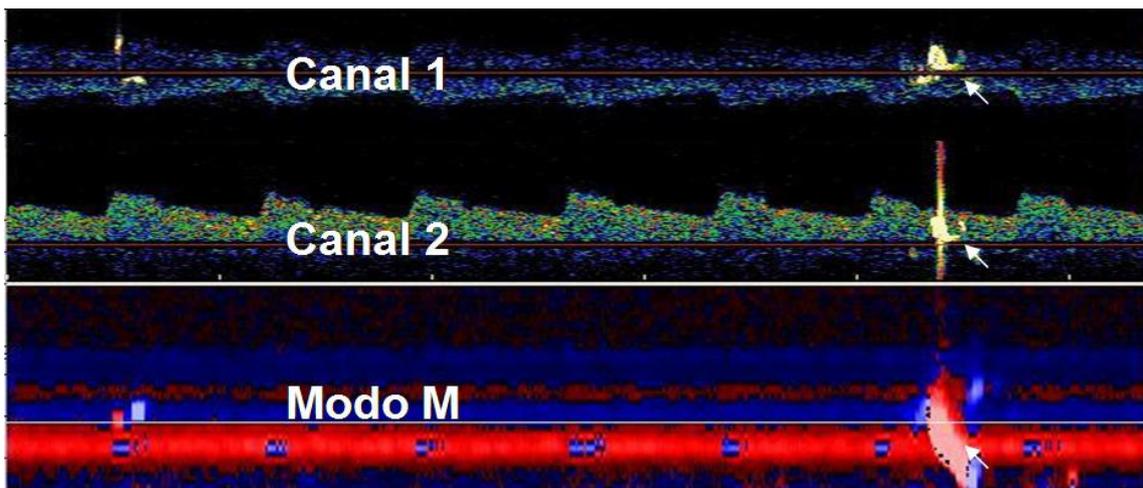


FIGURA 4 – PASSAGEM DE *HITS* (SETAS) PELA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA DIREITA DURANTE ESTUDO PARA EMBOLIA PARADOXAL

A importância na quantificação do número de *HITS* durante a pesquisa de FOP pode estar relacionada com a possibilidade de recorrência de AVEi, pois alguns estudos sugerem que a passagem acima de 10 *HITS* em uma artéria durante a monitoração com o DTCC em pacientes com AVEi prévio aumenta o risco de recorrência de evento isquêmico. [Serena e col., 1998; Angeli e col., 2001; Anzola e col., 2003]. Estudo recente analisou 486 pacientes com AVEic e não observou relação do número de *HITS* com a recorrência [Serena e col., 2008]. Portanto até o momento este achado ainda não está confirmado.

Além disso, pacientes com FOP pelo ETEc (passagem de MB para o AE nos primeiros três ciclos cardíacos) apresentam maior número de *HITS* pelo DTCC quando comparados a pacientes com FAV pulmonar (passagem de MB para o AE após os três primeiros ciclos cardíacos), porém não há diferença quanto ao tempo de início da passagem de *HITS* ou sua duração entre os dois grupos [Horner e col., 1997].

Conforme observado nos dados apresentados anteriormente, o DTCC é um bom exame para o diagnóstico de FOP pela capacidade de identificar a

passagem de *HITS* após a injeção de solução contrastante em pacientes com CDE. Este estudo pretende avaliar a precisão do DTCC em relação ao ETEc no diagnóstico de FOP.

3. OBJETIVOS

- Avaliar a sensibilidade e a especificidade do Doppler transcraniano contrastado com o uso de metodologia padronizada em comparação ao ecocardiograma transesofágico contrastado na investigação de forame oval patente.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

A população para o presente estudo foi composta por pacientes com história de migrânea ou AVEi com indicação clínica de investigação de FOP.

A amostra foi selecionada pelo próprio pesquisador por meio de revisão retrospectiva de prontuários de pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) submetidos à pesquisa de FOP pelo ETEc no Serviço de Ecocardiografia do Hospital de Clínicas da UFPR e pelo DTCC no Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR no período de primeiro de abril de 2005 a 31 de maio de 2007. Foram incluídos somente os pacientes com avaliação clínica e neurológica documentadas, indicação definida para investigação de FOP e laudos completos de DTCC e ETEc conforme documentado em prontuário médico. Foram revisados os laudos de imagem (RNM ou TAC de crânio) nos pacientes com AVEi ou AIT para confirmação do diagnóstico. Os exames de DTCC e ETEc foram realizados com técnica padronizada conforme descrito a seguir. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da UFPR.

Foram coletados os seguintes dados dos prontuários dos pacientes incluídos no estudo: gênero, idade, doença que indicou a investigação (migrânea, AVEi) e a presença de fatores de risco cardiovasculares, entre os quais hipertensão arterial (HAS), diabetes melitus (DM), hipercolesterolemia e tabagismo (Apêndice 1, página 65).

4.2 METODOLOGIA

4.2.1 Doppler transcraniano contrastado

Todos os estudos de DTCC foram realizados com o paciente em posição supina em uma sala com temperatura controlada entre 24 e 28° C por neurologista capacitado para a realização do exame e conforme critérios internacionais [Jauss e Zanette, 2000]. Os equipamentos utilizados foram das marcas RIMED, modelo Smart Lite (Israel) e DWL, modelo Doppler Box (Alemanha), ambos com dois transdutores de 2 MHz, os quais eram fixados com capacete específico. As ACMs foram insonadas bilateralmente através da janela temporal com profundidade entre 50 e 60 mm.

A solução contrastante utilizada foi a SSA composta por 9 ml de soro fisiológico 0,9% + 1 ml de ar agitados entre duas seringas por meio de torneira de três vias e infundida em bolus em veia antecubital de membro superior direito (MSD) de grosso calibre (Figura 5).

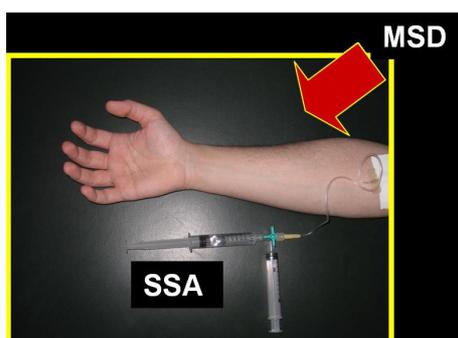


FIGURA 5 – PREPARO DA SOLUÇÃO CONTRASTANTE

Membro superior direito (MSD); solução salina agitada (SSA)

O exame foi realizado em repouso (Teste Repouso) e sensibilizado pela manobra de Valsalva (Teste MV). Ambos os testes foram repetidos três

vezes, cada um com duração de um minuto. A MV foi realizada 5 seg após a injeção da SSA e sua efetividade foi monitorada pela redução de pelo menos 25% das velocidades de fluxo nas ACMs insonadas. O teste foi considerado positivo (Grupo 1) na passagem de pelo menos um *HITS* e negativo (Grupo 2) quando não havia passagem de *HITS* durante os 60 seg de monitoração. Na presença de mais de um teste positivo nas repetições, foi considerado o Teste Repouso e o Teste MV com maior positividade.

Os pacientes com FOP positivo (Grupo 1) foram divididos em dois subgrupos conforme a quantificação de *HITS* presentes; FOP pequeno na passagem ≤ 10 *HITS* e FOP grande na passagem > 10 *HITS*. Neste último subgrupo os pacientes com passagem incontável de *HITS* foram analisados em separado (FOP padrão cortina). Além disso, os pacientes do grupo 1 foram também separados em dois subgrupos conforme o momento do teste positivo, passagem somente no Teste MV (MV isolada) e passagem em ambos os testes, Teste Repouso e Teste MV.

As seguintes variáveis foram analisadas no laudo de DTCC (Apêndice 1):

Positividade do exame:

- a) FOP positivo
- b) FOP negativo

Grau de positividade do exame conforme os critérios descritos anteriormente:

- a) FOP pequeno (≤ 10 *HITS*)
- b) FOP grande (> 10 *HITS*)
- c) FOP padrão cortina (incontável)

Momento do exame relacionado ao FOP positivo:

- a) Passagem de *HITS* no Teste Repouso e Teste MV;
- b) Passagem de *HITS* no Teste MV (MV isolado).

4.2.2 Ecocardiograma transesofágico contrastado

Todos os pacientes incluídos no estudo foram previamente submetidos ao ETEc realizado por cardiologista com experiência no método. Todos os exames foram realizados com aparelho Hewlett Packard Sonos 5500 com transdutor multiplanar de banda larga de 5 MHz. Os pacientes foram examinados após jejum prolongado e receberam somente anestesia tópica em região faríngea com lidocaína em aerosol. Para o diagnóstico de FOP, a solução contrastante utilizada foi a SSA agitada entre duas seringas por meio de torneira de três vias e infundidas em bolus em veia antecubital de MSD de grosso calibre durante o repouso e após realização de MV durante cinco seg. Os pacientes eram previamente treinados para a realização da MV e sua efetividade foi verificada observando-se a movimentação do SIA em direção ao AE. A presença de FOP foi considerada quando havia passagem de pelo menos uma MB do AD para o AE nos primeiros três ciclos cardíacos após a infusão da SSA. A presença de ASA foi considerada quando ocorria movimentação do SIA maior que 10 mm entre os átrios durante a sístole.

As seguintes variáveis foram analisadas no laudo de ETEc (Apêndice1):

Positividade do exame:

- a) FOP positivo
- b) FOP negativo

Presença de ASA:

- a) ASA presente
- b) ASA ausente

4.2.3 Análise estatística

Foi utilizado o software SPSS 12.0 (SPSS Inc.). A análise estatística foi considerada utilizando os testes de qui-quadrado, Exato de Fisher e Mann-Whitney para as variáveis não-paramétricas. Estudos de correlação foram utilizados para análise de etiologia, fatores de risco e grau de positividade pelo DTCC. O grau de concordância para a presença de FOP entre o DTCC e o ETEc foi realizado por meio do teste de análise de concordância Kappa. A significância estatística foi considerada com $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

Foram avaliados 45 pacientes no período de estudo, dos quais 29 (65%) apresentavam FOP positivo pelo DTCC e formaram o Grupo 1. Este grupo apresentou idade média de $38 \pm 14,6$ anos, sendo que 17 (57%) pacientes eram do gênero feminino. O Grupo 2 foi formado pelos 16 (35%) pacientes restantes, nos quais não foi observada a passagem de *HITS* pelo DTCC, sendo considerados com ausência de FOP. A idade média neste grupo foi de 37 ± 11 anos, sendo que 11 (68%) pacientes eram do gênero feminino. Não houve diferença estatística entre os grupos conforme as variáveis demográficas de gênero e idade apresentadas na tabela 5.

TABELA 5 – DADOS DEMOGRÁFICOS NOS DIFERENTES GRUPOS

	Grupo 1		Grupo 2		p*
	n (%)	idade média \pm desvio padrão	n (%)	idade média \pm desvio padrão	
Feminino	17 (58,62)	39,7 \pm 12,49	11 (68,75)	36,9 \pm 11,68	0,70
Masculino	12 (41,38)	36,75 \pm 17,65	5 (31,25)	37,2 \pm 10,7	0,79
Total	29 (64,44)	38,48 \pm 14,62	16 (35,56)	37,11 \pm 11,02	0,73

NOTA: Grupo 1: pacientes com FOP positivo; Grupo 2: pacientes com FOP negativo; * teste de Mann-Whitney

5.1 Indicação clínica para investigação de FOP

Conforme descrito, foram analisadas duas indicações clínicas para a realização da investigação de FOP, a presença de migrânea e/ou história prévia de AVEi. Em relação à indicação clínica para investigação de FOP, não houve diferença estatística ao serem comparados os dois grupos, conforme apresentado na tabela 6. No grupo 1, 26 (90%) pacientes foram submetidos a

investigação devido presença de AVEi e três (10%) devido presença de migrânea; no Grupo 2, 15 (93%) pacientes foram submetidos a investigação pela presença de AVEi, dois destes apresentavam migrânea concomitante. Apenas um (7%) paciente do Grupo 2 foi submetido a investigação de FOP devido migrânea.

TABELA 6 – INDICAÇÃO CLÍNICA NOS DIFERENTES GRUPOS

Indicação	Grupo 1 n (%)	Grupo 2 n (%)	p*
AVEi	26 (90)	15 (93)	0,74
Migrânea	3 (10)	1 (7)	0,61

NOTA: Grupo 1: pacientes com FOP positivo; Grupo 2: pacientes com FOP negativo; AVEi: acidente vascular encefálico isquêmico; *teste de qui-quadrado

5.2 Fatores de risco cardiovasculares

Foram avaliados quatro fatores de risco cardiovasculares nos pacientes estudados: HAS, DM, hipercolesterolemia e tabagismo, em nenhum dos fatores foi observada diferença estatística ao compararmos os pacientes com FOP pelo DTCC (Grupo 1) com os pacientes nos quais não foi identificada a presença de FOP pelo DTCC (Grupo 2).

No grupo 1, três (10%) pacientes apresentavam HAS, um (3,5%) apresentava DM, três (10%) apresentavam hipercolesterolemia e quatro (14%) pacientes eram tabagistas. No grupo 2, seis (37%) pacientes apresentavam HAS, um (6,25%) apresentava DM, um (6,25%) apresentava hipercolesterolemia e dois (12,5%) pacientes eram tabagistas. Estes resultados podem ser observados na tabela 7.

TABELA 7 – FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES NOS DIFERENTES GRUPOS

Fator de risco	Grupo 1 N (%)	Grupo 2 n (%)	p*
HAS	3 (10)	6 (37)	0,07
DM	1 (3,5)	1 (6,25)	0,75
Hipercolesterolemia	3 (10)	1 (6,25)	0,93
Tabagismo	4 (14)	2 (12,5)	0,74

NOTA: Grupo 1: pacientes com FOP positivo; Grupo 2: pacientes com FOP negativo;

HAS: hipertensão arterial; DM: diabete melitus; *teste de qui-quadrado

5.3 Características do FOP pelo DTCC

Foram avaliadas duas características em relação a pesquisa de FOP pelo DTCC nos pacientes com exame positivo (n = 29), quantificação do FOP e o momento do exame relacionado ao FOP positivo.

Em relação a quantificação do FOP, dez (34%) pacientes apresentavam FOP pequeno, isto é, com passagem ≤ 10 *HITS* em pelo menos uma das ACMs analisadas. FOP grande (> 10 *HITS*) foi identificado nos demais 19 (66%) pacientes, dos quais 13 (68%) apresentavam passagem incontável de *HITS*, sendo portanto considerados como FOP padrão cortina. Estes resultados são apresentados nas tabelas 8 e 9.

Quanto ao momento do exame relacionado ao FOP positivo, vinte (69%) pacientes apresentaram *HITS* nos dois métodos de exame, em repouso e com o teste sensibilizado pela MV. Neste grupo de pacientes, três (15%) apresentavam FOP pequeno e os demais 17 (75%) apresentavam FOP grande. Nos pacientes com FOP grande, 12 (70%) eram FOP padrão cortina.

Nove (31%) pacientes apresentaram *HITS* somente com o teste sensibilizado pela MV, sendo portanto considerados como testes MV isolado.

Neste último grupo de pacientes, sete (77%) apresentavam FOP pequeno e apenas dois (22%) pacientes apresentavam FOP grande, sendo um (50%) FOP padrão cortina. Nenhum dos 29 pacientes apresentou FOP positivo somente no teste em repouso.

Foi observada uma inversão da contagem de *HITS* conforme o momento do exame relacionado ao FOP positivo. Entre os pacientes que apresentaram passagem de *HITS* já no teste em repouso (n = 20), a maioria (75%) foi classificada como FOP grande. Já nos pacientes que houve a passagem de *HITS* somente no exame sensibilizado pela MV (n = 9), apenas 22% foram classificados como FOP grande.

É observada diferença estatisticamente significativa ao serem comparados os dois momentos de exame relacionados ao FOP positivo (passagem de *HITS* no Teste Repouso e Teste MV vs. passagem de *HITS* no Teste MV) conforme os diferentes graus de positividade (Tabelas 8 e 9).

TABELA 8 – CARACTERÍSTICAS DA PASSAGEM DE *HITS* NOS PACIENTES COM FORAME OVAL PATENTE – GRUPO 1 (n = 29)

	Total	Repouso + MV	MV isolado	p*
FOP pequeno	10	3	7	0,002
FOP grande	19	17	2	0,002

NOTA: FOP pequeno: ≤ 10 *HITS*; FOP grande: > 10 *HITS*;

MV: manobra de Valsalva; *teste Exato de Fisher

TABELA 9 – CARACTERÍSTICAS DA PASSAGEM DE *HITS* NOS PACIENTES DO SUBGRUPO FOP PADRÃO CORTINA (n = 13)

	Total	Repouso + MV	MV isolado	p*
FOP padrão cortina	13	12	1	0,02

NOTA: FOP padrão cortina: *HITS* incontáveis;

MV: manobra de Valsalva; * teste Exato de Fisher

Nos pacientes com FOP pequeno, sete (70%) pacientes apresentaram exame positivo somente após MV e três apresentaram a passagem de *HITS* já ao repouso ($p = 0,002$). Entre os pacientes com FOP grande, 17 (89%) apresentaram a passagem de *HITS* já no teste em repouso e apenas dois (11%) somente após o teste sensibilizado ($p = 0,002$), o que também foi observado na presença de FOP padrão cortina, nos quais 12 (92%) já foram identificados em repouso e apenas um (8%) com o exame sensibilizado pela MV ($p = 0,02$) (Tabelas 8 e 9).

Houve um aumento de 45% na positividade do FOP após o teste sensibilizado, sendo este maior para o grupo com FOP pequeno (200%) quando comparado ao grupo FOP grande (11%) e FOP padrão cortina (8%).

5.4 Comparação dos resultados do DTCC e ETEc

Ao serem analisados os resultados do ETEc (Tabela 10), a presença de FOP foi demonstrada em 28 (62%) pacientes, dos quais 26 também apresentaram FOP pelo DTCC, porém outros dois eram negativos pelo DTCC (Grupo 2). Entre os 17 (38%) pacientes, nos quais não foi identificada a presença de FOP pelo ETEc, 14 também não foram identificados pelo DTCC, porém três apresentaram a passagem de *HITS* no exame de DTCC (Grupo1),

sendo que dois pacientes foram identificados já no exame em repouso, um com FOP pequeno e outro com FOP grande. A presença de FOP pelo DTCC somente no exame sensibilizado ocorreu em um paciente com FOP pequeno (Tabela 10). Houve uma concordância substancial entre o DTCC e o ETEc para o diagnóstico de FOP, $r_s = 0,761$ (IC 95% 0,469 – 1,00, $p < 0,001$).

Portanto, ao ser comparado ao ETEc para o diagnóstico de FOP, o DTCC apresentou sensibilidade de 92,85%, especificidade de 82,35%, valor preditivo positivo de 89,65% e valor preditivo negativo de 87,5% (Tabela 10).

TABELA 10 – DTCC *versus* ETEc PARA O DIAGNÓSTICO DE FOP (n = 45)

	ETE _c +	ETE _c -	Total
DTCC+	26	3	29
DTCC-	2	14	16
	28	17	45

Sensibilidade: 92,85%; Especificidade: 82,35%

Valor preditivo positivo: 89,65%

Valor preditivo negativo: 87,5%

NOTA: DTCC: Doppler transcraniano contrastado;

ETE_c: Ecocardiograma transesofágico contrastado; FOP: forame oval patente

$p < 0,01$ (teste do qui-quadrado)

Ao ser considerado o DTCC como padrão-ouro, o ETEc apresentou sensibilidade de 89,65%, especificidade de 87,5%, valor preditivo positivo de 92,85% e valor preditivo negativo de 82,35% (Tabela 11).

TABELA 11 – ETEc *versus* DTCC PARA O DIAGNÓSTICO DE FOP (n = 45)

	DTCC+	DTCC-	Total
ETE _c +	26	2	28
ETE _c -	3	14	17
	29	16	45

Sensibilidade: 89,65%; Especificidade: 87,5%

Valor preditivo positivo: 92,85%

Valor preditivo negativo: 82,35%

NOTA: DTCC: Doppler transcraniano contrastado;

ETE_c: Ecocardiograma transesofágico contrastado; FOP: forame oval patente

$p < 0,01$ (teste do qui-quadrado)

5.5 Presença de ASA nos pacientes estudados

Entre todos os 45 pacientes analisados, somente três pacientes apresentavam ASA pelo ETE_c conforme os critérios propostos, todos os três apresentavam FOP tanto pelo ETE_c como pelo DTCC e representavam 10% dos pacientes do Grupo 1 (Tabela 12). Conforme a graduação do FOP pelo DTCC, todos os três tinham FOP grande, sendo dois FOP em padrão cortina. Em relação ao momento do exame relacionado ao FOP positivo, todos tinham exame positivo em repouso e após manobra sensibilizadora. Apesar de serem encontrados ASA apenas nos pacientes do Grupo 1, devido o pequeno número, não houve diferença significativa comparada ao Grupo 2 ($p = 0,48$).

TABELA 12 – PRESENÇA DE ANEURISMA DE SEPTO ATRIAL NOS DIFERENTES GRUPOS

ASA	Grupo 1	Grupo 2	p*
	N (%)	n (%)	
Não	26 (85%)	16	
Sim	3 (10%)	0	0,48

NOTA: Grupo 1: pacientes com FOP positivo; Grupo 2: pacientes com FOP negativo;

ASA: aneurisma de septo atrial; *teste de qui-quadrado

6. DISCUSSÃO

O FOP é considerado o principal mecanismo para a presença de EP. Pesquisas recentes questionam sua relação com o AVEi, preferencialmente em pacientes jovens e sem etiologia definida, e em menor impacto nos pacientes com migrânea, porém, até o momento não existem conclusões em relação ao tema [Falk, 1991; Serena, 2006; Cuadrado e Pareja, 2008; Rothrock, 2008; Rundek, 2008; Gupta, 2009]. Apesar da indefinição quanto a verdadeira importância clínica, houve maior facilidade na identificação do FOP com o avanço das ferramentas diagnósticas e introdução de exames de menor invasibilidade, os quais permitem demonstrar a presença do FOP de forma direta ou indireta.

Atualmente, o ETEc é considerado exame padrão-ouro para o diagnóstico de FOP, pois ele visualiza a presença da EP, isto é, a passagem de MB do AD para o AE, identifica as medidas do FOP, como sua extensão e diâmetro, e ainda, nos pacientes com AVEi, permite determinar outras fontes cardioembólicas em até 17% dos pacientes [Klötzsch e col., 1994; De Castro e col., 2000; Natanzon e Goldman, 2003; Schuchlenz e col., 2002; Goel e col., 2009].

Apesar destas vantagens, o ETEc tem algumas limitações. É um exame invasivo, operador-dependente, apresenta complicações relacionadas ao procedimento e necessita de sedação em parcela significativa dos pacientes, o que muitas vezes impossibilita a realização adequada do teste sensibilizado pela MV [Klötzsch e col., 1994; Stendel e col., 2000; Cabanes e col., 2002]. A possibilidade da utilização de um método não-invasivo e que permita a visualização direta do FOP, como o ETTc, não se demonstrou similar ao ETEc, porém com o advento de novas tecnologias, como o uso de segunda

harmônica, alguns estudos demonstraram aumento na acurácia do ETTc para o diagnóstico de FOP [Fisher e col, 1995; Homma e Sacco, 2005; Soliman e col., 2007; Souteyrand e col, 2006].

O DTCC é um método útil na triagem de pacientes com suspeita de FOP, pois é um exame não-invasivo, de fácil realização, repetição e interpretação [Jauss e Zanette, 2000; Sastry e col, 2007]. Após a infusão da solução contrastante, na presença de uma CDE, é identificada a passagem de *HITS* nos principais vasos intracranianos, confirmando a positividade do exame.

Várias pesquisas anteriores demonstraram que o DTCC apresenta alta sensibilidade e alta especificidade para o diagnóstico de FOP comparado ao ETEc, conforme apresentado na Tabela 4, com valores de sensibilidade entre 44-100% e de especificidade entre 43-99%. Esta variabilidade entre os estudos está relacionada a vários fatores, os quais serão descritos a seguir.

1- Diferentes critérios de inclusão: alguns estudos utilizaram somente pacientes com AVEi, sem a presença de um grupo controle [Klötzsch e col., 1994; Horner e col., 1997; Droste e col., 2000; Negrão e col., 2005], enquanto outros utilizaram grupo controle, porém somente analisaram pacientes jovens [Job e col., 1994]. Esta discordância pode determinar graus diferentes de FOP, pois pacientes jovens apresentam maior freqüência de FOP comparados a pacientes idosos, os quais podem apresentar FOP de maiores tamanhos [Hagen e col., 1984; Abhayaratna e col., 2006].

Na pesquisa atual foram selecionados todos os pacientes que apresentaram indicação clínica de pesquisa de FOP em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR, sendo incluídos pacientes com AVEi e migrânea, apesar desta última representar uma pequena percentagem da

amostra (9%). Os resultados obtidos quanto a quantificação do FOP pelo DTCC neste estudo, no qual foi observado que 66% dos pacientes apresentaram FOP grande, podem estar relacionados a inclusão de pacientes com história de AVEi ou migrânea. Estudo anterior, em pacientes com FOP, demonstrou que 57% dos pacientes com migrânea apresentavam FOP grande comparado a 16% dos pacientes controles [Scwerzmann e col., 2005]. Isto também ocorre no AVE, onde ao serem comparados pacientes com AVEic com grupos controles, os pacientes com AVEi tem FOPs maiores (3,9 mm vs. 2,9 mm, $p < 0,001$) e com túneis mais extensos (14 mm vs. 12 mm, $p = 0,05$) [Goel e col., 2009].

A correlação de AVEi e FOP grandes foi previamente demonstrada como possível fator de risco para a recorrência de um novo evento isquêmico [Serena e col., 1998]. Porém, estes mesmos autores não confirmaram seus resultados em estudo multicêntrico publicado recentemente [Serena e col., 2008].

2- Composição da solução contrastante: o consenso internacional sugere o uso de SSA como meio de contraste para o diagnóstico de FOP pelo seu baixo custo e ser acessível mundialmente, apesar de estudos prévios demonstrarem que soluções à base de galactose (Echovist[®]) apresentam um maior número de *HITS* identificados pelo DTCC no diagnóstico de FOP quando comparados a SSA, porém sem aumento na positividade do diagnóstico de FOP [Job e col., 1994; Droste e col., 1999; Droste e col., 2002]. O aumento do número de *HITS* também foi demonstrado em um estudo *in vitro* ao ser somada à SSA uma pequena quantidade de sangue do próprio paciente [Sastry e col., 2007]. No estudo atual foi utilizada a SSA conforme os critérios previamente definidos [Jauss e Zanette, 2000].

3- Momento da MV como técnica sensibilizadora: a maior parte dos estudos obedece o consenso internacional quanto ao correto momento para a realização da MV, no qual é sugerido que a MV seja realizada 5 seg após o início da infusão da solução contrastante e ainda que esta manobra seja controlada pela redução da velocidade de fluxo no vaso analisado, porém alguns estudos não obedecem estes critérios, o que poderia interferir nos resultados obtidos [Nygren e Jogstrand, 1998; Kobayashi e col, 2009]. A justificativa teórica para a padronização da manobra sensibilizadora está relacionada com o tempo necessário para a solução contrastante atingir as câmaras cardíacas. A MV permite a inversão do gradiente de pressão entre o AD e o AE após aproximadamente 5 seg do seu início, semelhante ao tempo que a solução contrastante atinge as câmaras cardíacas [Droste e col., 1999].

4- Número de vasos analisados: a análise simultânea de ambas as ACMs na pesquisa de FOP pelo DTCC aumenta a sensibilidade do método, apesar da distribuição simétrica dos *HITS* ter sido demonstrada em estudos anteriores [Horner e col., 1997; Droste e col., 2000]. Porém, alguns estudos analisaram apenas uma ACM na investigação de FOP [Klötzsch e col., 1994; Souteyrand e col., 2006; Kobayashi e col, 2009], o que permite a falha na identificação de FOP pequeno, nos quais a passagem isolada em um dos vasos pode estar presente e não ser identificada se a opção de insonação for o vaso do lado oposto [Horner e col., 1997].

5- Realização simultânea do DTCC e ETEc: a realização de ambos os métodos simultâneos pode limitar a realização da MV, pois em 16% dos pacientes não ocorre inversão do gradiente de pressão interatrial durante o ETEc [Pfleger e col., 2001]. Até o momento, existe uma discordância ao serem analisados estudos com estas características, podendo ocorrer uma redução

da sensibilidade do DTCC para 68% [Di Tullio e col, 1993]. O que não se confirmou em outro estudo onde a realização simultânea do ETEc e do DTCC manteve valores elevados de sensibilidade e especificidade [Job e col, 1994].

6- Critérios utilizados para o diagnóstico de FOP pelo DTCC: apesar da maioria dos estudos, assim como o consenso internacional, considerar que a passagem de um *HITS* durante o DTCC é diagnóstico de FOP, alguns autores utilizaram outros pontos de corte, o que pode modificar os resultados obtidos no estudo e reduzir a identificação de FOP pequenos, os quais seriam considerados negativos [Sastry e col, 2009].

Na amostra analisada, a metodologia de DTCC padronizada demonstrou alta sensibilidade (92,85%) e alta especificidade (82,35%), ambas semelhantes aos níveis superiores dos estudos publicados anteriormente (Tabela 4). Na pesquisa atual foi utilizada metodologia padronizada de DTCC, conforme os critérios internacionais publicados em 2000 [Jauss e Zanette, 2000]. Portanto, pode-se confirmar que a metodologia aplicada é eficiente para o diagnóstico de FOP pelo DTCC.

A discordância entre os resultados obtidos pelo ETEc e pelo DTCC para o diagnóstico de FOP ocorrem entre 7 e 33% dos pacientes, sendo que as principais situações que podem influenciar estes achados são a presença de limitações técnicas nos exames, como janela temporal inadequada ou janela transesofágica inadequada; presença de CDE extracardíaca não visualizada pelo ETEc e identificada pelo DTCC; MV ineficaz durante o ETEc devido a colaboração do paciente ou necessidade de sedação do mesmo; passagem de *HITS* em vaso não insonado pelo DTCC, como nos vasos da circulação posterior ou durante a insonação de apenas uma ACM; exames realizados em

tempos diferentes e ainda devido a coleta retrospectiva dos dados. [Klötzsch e col., 1994; Job e col., 1994; Horner e col., 1997; Nygren e Jogestränd., 1998; Droste e col., 2000; Negrão e col., 2005; Souteyrand e col., 2006; Sastry e col., 2009; Kobayashi e col., 2009]. Ao analisar a relação entre o DTCC e o ETEc no presente estudo, houve uma discordância em cinco pacientes (11%), dos quais, três apresentavam DTCC positivo com ETEc negativo e dois apresentavam DTCC negativo com ETEc positivos, resultados semelhantes aos demais estudos.

Ao ser analisada a necessidade da realização de MV, foi demonstrada a importância da mesma durante a investigação de FOP, com aumento de 45% na positividade dos testes. Estes valores também são comparáveis a estudos anteriormente publicados, nos quais a MV aumentou entre 60 e 200% a identificação de FOP comparado ao exame em repouso tanto em pacientes com AVE como em controles [Webster e col., 1988; Horner e col., 1997; Droste e col., 2000; Jausse e Zanette, 2000; Soliman e col., 2007]. Apesar do consenso atual sugerir o uso da MV conforme utilizada neste estudo, outros autores utilizam diferentes momentos da MV e ainda outras manobras sensibilizadoras, como a tosse [Job e col., 1994]. A maior significância no uso da manobra sensibilizadora ocorreu nos pacientes com baixo número de passagem de *HITS* (FOP pequeno), pois aos pacientes serem separados conforme o número de *HITS*, observou-se que em 89% dos pacientes com FOP grande (> 10 *HITS*), o exame positivo já era observado em repouso, isto comparado a 30% dos pacientes com FOP pequeno (≤ 10 *HITS*), houve um aumento da positividade do exame após a MV neste último grupo em 200%. Esta maior positividade do exame após a MV se deve a inversão de gradiente de pressão interatrial e subsequente de fluxo interatrial ocorrida ao término da MV, o que demonstra a presença de CDE funcionais e não continuamente abertas [Pfleger e col., 2001; Soliman e col., 2007]. Portanto, para o

diagnóstico de FOP pelo DTCC deve ser realizada a MV para aumento da acurácia do método, conforme preconizado por consenso [Jauss e Zanette, 2000].

A identificação de ASA pelo ETEc apresentou uma relação direta com a existência de FOP no presente estudo, pois os três casos nos quais ASA foi demonstrado, havia a presença de FOP tanto pelo DTCC como pelo ETEc. Ao serem analisados os tamanhos do FOP pelo DTCC, todos os três pacientes apresentaram FOP grande, sendo dois em padrão cortina, e todos os três pacientes já apresentavam FOP no exame em repouso. Estudo recente que avaliou a presença de ASA em pacientes com AVEic, demonstrou que os pacientes com FOP acima de 25 *HITS* tinham maior incidência de ASA [Serena e col., 2008]. A presença de ASA associado ao FOP pode estar relacionada a aumento da estase sanguínea e possível formação de trombos intra-atriais que poderiam cruzar através do FOP ocasionando a EP [Overell e col., 2000]. Até o momento, há uma discrepância na relação de ASA e FOP com AVEi na literatura. Estudo prospectivo com 100 pacientes jovens com AVEi comparados a 50 controles demonstrou maior prevalência de ASA nos pacientes com AVEi (28% x 18%), sendo que a presença deste e de FOP associaram-se ao diagnóstico de AVEic [Cabanes e col., 1993]. Já um estudo de coorte prospectivo com 1100 casos demonstrou que a presença de FOP e/ou ASA não representaria fator de risco para um primeiro AVEi [Di Tullio e col., 2007]. Uma meta-análise publicada em 2009 demonstrou que não há uma maior recorrência de eventos isquêmicos cerebrais, incluindo AIT e AVEi, em pacientes com evento isquêmico criptogênico prévio e FOP comparado a pacientes sem FOP [Almekhlafi e col., 2009]. Recente publicação demonstrou uma relação direta do tamanho do FOP pelo ETEc com a presença de ASA, ao serem comparados pacientes com

história de AVEi e FOP com grupo controle de pacientes também com FOP, os autores observaram que 45% dos pacientes com AVEi também apresentavam ASA associado, e somente 21% dos pacientes do grupo controle com FOP tinham ASA [Goel e col., 2009]. Porém um estudo que avaliou 601 pacientes com AVEi não observou uma relação de FOP com a recorrência do evento isquêmico, independente de seu tamanho ou associação com ASA [Homma e col., 2002]. Outros estudos confirmaram a ausência desta relação ao utilizarem o DTCC como metodologia para a graduação do FOP [Serena e col., 2008].

Ao serem analisados os diferentes fatores de risco cardiovasculares na amostra estudada, não houve diferença entre os grupos. Estudos anteriores, comparando pacientes com AVEi e FOP vs. AVEi sem FOP, demonstram uma maior prevalência de HAS e DM nos pacientes sem a presença de FOP [Lamy e col., 2002; Serena e col., 2008]. No presente estudo, esta discordância pode ter ocorrido pela pequena amostra estudada.

Os resultados apresentados neste estudo representam a importância de padronização de métodos diagnósticos operador-dependente. A investigação de pacientes com suspeita de FOP pode ser inicialmente realizada pelo DTCC com alta sensibilidade e alta especificidade, além de permitir a quantificação do FOP. A partir dos resultados obtidos, deve-se seguir para a complementação com o ETEc, que permitirá analisar as características do FOP, como seu diâmetro e sua extensão e também buscar por patologias associadas, como a presença de ASA.

7. CONCLUSÕES

O exame de Doppler transcraniano contrastado apresenta alta sensibilidade e alta especificidade para o diagnóstico de forame oval patente quando utilizada metodologia padronizada, sendo considerado melhor método de triagem ao ser comparado ao ecocardiograma transesofágico contrastado.

REFERÊNCIAS

ABHAYARATNA, W.P.; SEWARD, J.B.; APPLETON, C.P.; DOUGLAS, P.S.; OH, J.K.; TAJIK, A.J.; TSANG, T.S. Left atrial size physiologic determinants and clinical applications. **Journal of American College of Cardiology**; 2006; 47: 2357-2363.

ALMEKHLAFI, M.A.; WILTON, S.B.; RABI, D.M.; GHALI, W.A.; LORENZETTI, D.L.; HILL, M.D. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale. A meta-analysis. **Neurology**; 2009; 73: 89-97.

AMARAL, H.B.; ZIELINSKY, P.; DA SILVEIRA, A.F.; COSTABEBER, I.; NICOLOSO, L.H.; DE SOUZA FILHO, O.C.; SALUM, M.; MANICA, J.L.; ZANETTINI, J.S.; COSTABEBER, A.M. Bases morfológicas para o estudo do septo interatrial no feto humano. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**; 2007; 88: 559-564.

ANGELI, S.; DEL SETTE, M.; BEELKE, M.; ANZOLA, G.P.; ZANETTE, E. Transcranial Doppler in the diagnosis of cardiac patent foramen ovale. **Neurological Sciences**, 2001; 22: 353-356.

ANZOLA, G.P.; MAGONI, M.; GUINDANI, M.; ROZZINI, L.; DALLA VOLTA, G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. **Neurology**, 1999; 52: 1622-1625.

ANZOLA, G.P.; ZAVARIZE, P.; MORANDI, E.; ROZZINI, L.; PARRINELLO, G. Transcranial Doppler and risk of recurrence in patients with stroke and patent forame ovale. **European Journal of Neurology**, 2003; 10: 129-135.

ANZOLA, G.P. Patent foramen ovale and migraine. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, 2007; 74: S14-S17.

ATTARAN, R.R.; ATA, I.; KUDITHIPUDI, V.; FOSTER, L.; SORREL, V.L. Protocol for optimal detection and exclusion of a patent foramen ovale using transthoracic echocardiography with agitated saline microbubbles. **Echocardiography**, 2006; 23: 616-622.

BABIKIAN, V.L.; ROSALES, R.; POCHAY, V. Composition of particles associated to embolic signals on transcranial Doppler ultrasonography. **Journal of Stroke Cerebrovascular Disease**, 1994; 4: 86-90.

BILLER, J.; JOHNSON, M.R.; ADAMS, H.P. Further observations on cerebral or retinal ischemia in patients with right-left intracardiac shunts. **Archives of Neurology**, 1987; 44: 740-743.

BOGOUSSLAVSKY, J.; GARAZI, S.; JEANRENAUD, X.; AEBISCHER, N.; VAN MELLE, G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale. The Lausanne Study. **Neurology**, 1996; 46: 1301-1305.

BRILLMAN, J. Detection of microemboli from the heart. In: BABIKIAN, V.L.; WECHSLER, L.R (Ed). **Transcranial Doppler ultrasonography**. Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 1999. p. 175-178.

CABANES, L.; MAS, J.L.; COHEN, A.; AMARENCO, P.; CABANES, P.A.; OUBARY, P.; CHEDRU, F.; GUÉRIN, F.; BOUSSER, M.G.; DE RECONDO, J. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic

stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. **Stroke**, 1993; 24: 1865-1873.

CABANES, L.; COSTE, J.; DERUMEAUX, G.; JEANRENAUD, X.; LAMY, C.; ZUBER, M.; MAS J.L. Interobserver and intraobserver variability in detection of patent foramen ovale and atrial septal aneurysm with transesophageal echocardiography. **Journal of American Society of Echocardiography**, 2002; 15: 441-446.

CARTONI, D.; DE CASTRO, S.; VALENTE, G.; COSTANZO, C.; PELLICCIA, A.; BENI, S.; DI ANGELANTONIO, E.; PAPETTI, F.; VITALI SERDOZ, L.; FEDELE, F. Identification of professional scuba divers with patent foramen ovale at risk for decompression illness. **American Journal of Cardiology**, 2004; 94: 270-273.

CHENG, T.O. Reversible orthodeoxia. **Annals of Internal Medicine**, 1992; 116: 875.

CHENG, T.O. Migraine, patent foramen ovale and cardiovascular risks. **International Journal of Cardiology**, 2008; 124: 273-274.

CHRISTIN, F.; BOUFFARD, Y.; ROSSI, R.; DELAFOSSE, B. Paradoxical symptomatic air embolism after saline contrast transesophageal echocardiography. **Echocardiography**, 2007; 24: 867-869.

CORRIN B. Paradoxical embolism. **British Heart Journal**, 1964; 26: 549-553.

CRAMER, S.C.; RORDORF, G.; MAKI, J.H.; KRAMER, L.A.; GROTTA, J.C.; BURGIN, W.S.; HINCHEY, J.A.; BENESCH, C.; FURIE, K.L.; LUTSEP, H.L.; KELLY, E.; LONGSTRETH, W.T. Jr. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: result of the paradoxical emboli from large veins in ischemic stroke (PELVIS) study. **Stroke**, 2004; 35: 46-50.

CUADRADO, M.L.; PAREJA, J.A. Patent foramen ovale and migraine: where is the connection. **Neurologia**, 2008; 23: 475-483.

DE CASTRO, S.; CARTONI, D.; FIORELLI, M.; RASURA, M.; ANZINI, A.; ZANETTE, E.M.; BECCIA, M.; COLONNESE, C.; FEDELE, F.; FIESCHI, C.; PANDIAN, N.G. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. **Stroke**, 2000; 31: 2407-2413.

DEL SETTE, M.; DINIA, L.; RIZZI, D.; SUGO, A.; ALBANO, B.; AGNDOLFO, C. Diagnosis of right-to-left shunt with transcranial Doppler and vertebrobasilar recording. **Stroke**, 2007; 38: 2254-2256.

DELALIEUX, S.; DE GREEF, K.; HENDRIKS, J.; LAUWERS, P.; SUYS, P.; VAN SCHIL, P. Orthodeoxia-platypnea syndrome presenting as paradoxical peripheral embolism. **Annals of Thoracic Surgery**, 2008; 85: 1798-1800.

DESAI, A.J.; FULLER, C.J.; JESURUM, J.T.; REISMAN, M. Patent foramen ovale and cerebrovascular disease. **Nature Clinical Practice and Cardiovascular Medicine**, 2006; 3: 446-455.

DI TULLIO, M.; SACCO, R.L.; VENKETASUBRAMANIAN, N.; SHERMAN, D.; MOHR, J.P.; HOMMA, S. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen oval in stroke patients. **Stroke**, 1993; 24: 1020-1024.

DI TULLIO, M.; SACCO, R.L.; SCIACCA, R.R.; JIN, Z.; HOMMA, S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. **Journal of American College of Cardiology**, 2007; 49: 797-802.

DOMITRZ, I.; MIESZKOWSKI, J.; KAMINSKA, A. Relationship between migraine and patent foramen ovale: a study of 122 patients with migraine. **Headache**, 2007; 47: 1311-1318.

DRIGHIL, A.; EL MOSALAMI, H.; ELBADAOU, N.; CHRAIBI, S.; BENNIS, A. Patent foramen ovale: a new disease? **International Journal of Cardiology**, 2007; 122: 1-9.

DROSTE, D.W.; REISNER, M.; KEMÉNY, V.; DITTRICH, R.; SCHULTE-ALTEDORNEBURG, G.; STYPMANN, J.; WICHTER, T.; RINGELSTEIN, E.B. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. **Stroke**, 1999; 30: 1014-1018.

DROSTE, D.W.; SILLING, K.; STYPMANN, J.; GRUDE, M.; KEMÉNY, V.; WICHTER, T.; KÜHNE, K.; RINGELSTEIN, E.B. Contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: time window and threshold in microbubble numbers. **Stroke**, 2000; 31: 1640-1645.

FAN, S.; NAGAI, T.; LUO, H.; ATAR, S.; NAQVI, T.; BIRNBAUM, Y.; LEE, S.; SIEGEL, R.J. Superiority of the combination of blood and agitated saline for routine contrast enhancement. **Journal of the American Society of Echocardiography**, 1999; 12: 94-98.

FALK, R.H. PFO or UFO? The rule of a patent foramen ovale in cryptogenic stroke. **American Heart Journal**, 1991; 121: 1264-1266.

FISHER, D.C.; FISHER, E.A.; BUDD, J.H.; ROSEN, S.E.; GOLDMAN, M.E. The incidence of patent foramen ovale in 1000 consecutive patients. A contrast transesophageal echocardiography study. **Chest**, 1995; 107: 1504-1509.

FUKUJIMA, M.M.; TATANI, S.B.; AGUIAR, A.S.; FERRAZ, M.E.; FRANCISCO, S.; FERREIRA, L.D.; MONACO, C.G.; ORTIZ, J.; LIMA, J.A.; GABBAI, A.A.; DO PRADO, G.F. Transesophageal echocardiography discloses unexpeted cardiac sources of embolus in stroke patients aged more than 45 years. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, 2005; 63: 941-945.

FUNABASHI, N.; MAEDA, F.; NAKAMURA, K.; SUZUKI, K.; MITA, Y.; MATSUO, K.; NIWA, K.; KOMURO, I. Channel-like appearance of a patent foramen ovale with left to right shunt demonstrated by 64-slice computed tomography. **International Journal of Cardiology**, 2007; 119: 119-121.

GIARDINI, A.; DONTI, A.; FORMIGARI, R.; BRONZETTI, G.; PRANDSTRALLER, D.; BONVICINI, M.; PALARETI, G.; GUIDETTI, D.; GADDI, O.; PICCHIO, F.M. Comparision of results of percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism in patients with versus without thrombophilia. **American Journal of Cardiology**, 2004; 94: 1012-1016.

GIN, K.G.; HUCKELL, V.F.; POLLICK, C. Femoral vein delivery of contrast medium enhances transthoracic echocardiographic detection of patent foramen ovale. **Journal of American College of Cardiology**, 1993; 22: 1994-2000.

GOEL, S.S.; TUZCU, E.M.; SHISHEHBOR, M.H.; DE OLIVEIRA, E.I.; BOREK, P.P.; KRASUSKI, R.A.; RODRIGUEZ, L.L.; KAPADIA, S.R. Morphology of patent foramen ovale in asymptomatic versus symptomatic (stroke or transient ischemic attack) patients. **American Journal of Cardiology**, 2009; 103: 124-129.

GUPTA, V.; YESILBURSA, D.; HUANG, W.Y.; AGGARWAL, K.; GUPTA, V.; GOMEZ, C.; PATEL, V.; MILLER, A.P.; NANDA, N.C. Patent foramen ovale in a large population of ischemic stroke patients: diagnosis, age distribution, gender and race. **Echocardiography**, 2008; 25: 217-227.

GUPTA, V.K. Closure of PFO: science, quasi-science, or empiricism. **Cardiology**, 2009; 113: 108-110.

HAGEN, P. T.; SCHOLZ, D. G.; EVANS, W. D. Incidence and size of patent foramen during the first 10 decades of life and autopsy study of 965 normal hearts. **Mayo Clinic Proceedings**, 1984; 318: 1148-1152.

HAMANN, G.F.; SCHÄTZER-KLOTZ, D.; FRÖHLIG, G.; STRITTMATTER, M.; JOST, V.; BERG, G.; STOPP, M.; SCHIMRIGK, K.; SCHIEFFER, H. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. **Neurology**, 1998; 50: 1423-1428.

HANDKE, M.; HARLOFF, A.; OLSCHESKI, M.; HETZEL, A.; GEIBEL, A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. **New England Journal of Medicine**, 2007; 357: 2262-2268.

HARA, H.; VIRMANI, R.; LADICH, E.; MACKEY-BOJACK, S.; TITUS, J.; REISMAN, M.; GRAY, W.; NAKAMURA, M.; MOONEY, M.; POULOSE, A.; SCHWARTZ, R.S. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology and clinical status. **Journal of American College of Cardiology**, 2005; 46: 1768-1776.

HEADACHE CLASSIFICATION SUBCOMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. The International Classification of Headache Disorders. **Cephalalgia**, 2004; 24 (suppl 1); 9-160.

HIRSH, J. Diagnosis of venous thrombosis and pulmonary embolism. **American Journal of Cardiology**, 1990; 65: 45-49.

HOMMA, S.; SACCO, R.L.; Di TULLIO, M.R.; SCIACCA, R.R.; MOHR, J.P. Effects of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. **Circulation**, 2002; 105: 2625-2631.

HOMMA, S.; SACCO, R.L. Patent foramen ovale and stroke. **Circulation**, 2005; 112: 1063-1072.

HORNER, S.; NI, X.S.; WEIHS, W.; HARB, S.; AUGUSTIN, M.; DUFT, M.; NIEDERKORN, K. Simultaneous bilateral contrast transcranial doppler monitoring in patients with intracardiac and intrapulmonary shunts. **Journal of Neurological Sciences**, 1997; 150: 49-57.

HORTON, S.C.; BUNCH, T.J. Patent foramen ovale and stroke. **Mayo Clinic Proceedings**, 2004; 79: 79-88.

IGUCHI, Y.; KIMURA, K.; KOBAYASHI, K.; UENO, Y.; SHIBAZAKI, K.; INOUE, T. Microembolic signals at 48 hours after stroke onset contribute to new ischaemia within a week. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, 2008; 79: 253-259.

JAUSS, M.; ZANETTE, E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. **Cerebrovascular Diseases**, 2000; 10: 490-496.

JOB, F.P.; RINGELSTEIN, E.B.; GRAFEN, Y.; FLACHSKAMPF, F.A.; DOHERTY, C.; STOCKMANN, A.; HANRATH, P. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. **American Journal of Cardiology**, 1994; 74: 381-384.

JOHNSON, B. Paradoxical embolism. **Journal of Clinical Pathology**, 1951; 4: 316-332.

KARNIK, R.; STÖLLBERGER, C.; VALENTIN, A.; WINKLER, W.B.; SLANY, J. Detection of patent foramen ovale by transcranial contrast Doppler ultrasound. **American Journal of Cardiology**, 1992; 69: 560-562.

KERUT, E.K.; TRUAX, W.D.; BORRESON, T.E.; VAN METER, K.W.; GIVEN, M.B.; GILES, T.D. Detection of right to left shunts in decompression sickness in divers. **American Journal of Cardiology**, 1997; 79: 377-378.

KERUT, E.K.; LEE, S.; FOX, E. Diagnosis of an anatomically and physiologically significant patent foramen ovale. **Echocardiography**, 2006; 23: 810-815.

KLÖTZSCH, C.; JANBEN, G.; BERLIT, P. Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale. Experience with 111 patients. **Neurology**, 1994; 44: 1603-1606.

LAMY, C.; GIANNESINI, C.; ZUBER, M.; ARQUIZAN, C.; MEDER, J.F.; TRYSTRAM, D.; COSTE, J.; MAS, J.L. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. **Stroke**, 2002; 33: 706-711.

KOBAYASHI, K.; YGUCHI, Y.; KIMURA, K.; OKADA, Y.; TERASAWA, Y.; MATSUMOTO, N.; SAKAI, K.; AOKI, J. Contrast transcranial Doppler can diagnose large patent foramen ovale. **Cerebrovascular Diseases**, 2009; 27: 230-234.

LECHAT, P.; MAS, J.L.; LASCAULT, G.; LORON, P.; THEARD, M.; KLIMCZAC, M.; DROBINSKI, G.; THOMAS, D.; GROSGOGEAT, Y. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. **New England Journal of Medicine**, 1988; 318: 1148-1152.

LETHEN, H.; FLACHSKAMPF, F.A.; SCHNEIDER, R.; SLIWKA, U.; KÖHN, G.; NOTH, J.; HANRATH, P. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. **American Journal of Cardiology**, 1997; 15: 1066-1069.

MARKUS, H.S.; BROWN, M.M. Differentiation between different pathological cerebral embolic materials using transcranial Doppler in an in vitro model. **Stroke**, 1993; 24: 1-5.

MARKUS, H. Microembolic signal detection in cerebrovascular disease. In: BABIKIAN, V.L.; WECHSLER, L.R (Ed). **Transcranial Doppler ultrasonography**. Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 1999. p. 167-174.

MARKUS, H.S.; DROSTE, D.; KAPS, M.; LARRUE, V.; LEES, K.; SIEBLER, M.; RINGELSTEIN, E.B. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection; the multicentre CARESS study. **Circulation**, 2005; 111: 2233-2340.

MINELLI, C.; FEN, L.F.; MINELLI, D.P.C. Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in Matão, Brazil. A population-based prospective study. **Stroke**, 2007; 38: 2906-2911.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Saúde Brasil 2007. **Uma análise da situação de saúde**. Brasília, 2007. Disponível em <<http://www.cebes.org.br/anexos/Perfil%20da%20mortalidade%20no%20Brasil%202007%20-%20MS.pdf>>. Acesso em 19/03/2009.

NATANZON, A.; GOLDMAN, M.E. Patent foramen ovale: Anatomy versus pathophysiology – which determines stroke risk? **Journal of American Society of Echocardiography**, 2003; 16: 71-76.

NEGRÃO, E.M.; BRANDI, I.V.; NUNES, S.V.; BERALDO, P.S. Abnormalities of interatrial septum and ischemic stroke in young people. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, 2005; 63: 1047-1053.

NEWELL, D. W.; AASLID, R. **Transcranial Doppler**. New York: Raven Press, 1992.

NYGREN, A.T.; JOGESTRAND, T. Detection of patent foramen ovale by transcranial Doppler and carotid duplex ultrasonography: a comparison with transesophageal echocardiography. **Clinical Physiology**, 1998; 18: 327-330.

NÓVAK, E.M.; ZÉTOLA, V.; MUZZIO, J.A.; PUPPI, M.; CARRARO JÚNIOR, H.; WERNECK, L.C. Lay knowledge about stroke. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, 2003; 61: 772-776.

NUSSER, T.; HOHER, M.; MERKLE, N.; GREBE, O.C.; SPIESS, J.; KESTLER, H.A.; RASCHE, V.; KOCHS, M.; HOMBACH, V.; WOHRLE, J. Cardiac magnetic resonance imaging and transesophageal echocardiography in patients with transcatheter closure of patent foramen ovale. **Journal of American College of Cardiology**, 2006; 48: 322-329.

OVERELL, J. R.; BONE, I.; LEES, K. R. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. **Neurology**, 2000; 55: 1172-1179.

OZDEMIR, A.O.; TAMAYO, A.; MUNOZ, C.; DIAS, B.; SPENCE J.D. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: clinical clues to paradoxical embolism. **Journal of the Neurological Sciences**, 2008; 275: 121-127.

PADAYACHEE, T.S.; GOSLING, R.G.; BISHOP, C.C.; BURNAND, K.; BROWSE, N.L. Monitoring middle cerebral artery blood velocity during carotid endarterectomy. **British Journal of Surgery**, 1986; 73: 98-100.

PÉREZ, E.S. **Aspectos radiológicos, clínicos, ultrasonográficos y bioquímicos en pacientes con ictus y forame oval permeable, y su relación con la recurrencia del ictus**. 176f. Tese (Doutorado em Medicina e Cirurgia) – Departamento de Medicina, Universidad Autônoma de Barcelona, Barcelona, 2006.

PFLEGER, S.; KONSTANTIN HAASE, K.; STARK, S.; LATSCH, A.; SIMONIS, B.; SCHERHAG, A.; SCHUMACHER, B.; VOELKER, W.; BORGGREFE, M. Haemodynamic quantification of different provocation manoeuvres by simultaneous measurement of right and left atrial pressure: Implications for the echocardiographic detection of persistent foramen ovale. **European Journal of Echocardiography**, 2001; 2: 88-93.

QUEIROZ, L.P.; PERES, M.F.; PIOVESAN, E.J.; KOWACS, F.; CICCARELLI, M.; SOUZA, J.; ZUKERMAN, E. A nationwide population-based study of migraine in Brazil. **Cephalalgia**, 2009; 29: 642-649.

RANOUX, D.; COHEN, A.; CABANES, L.; AMARENCO, P.; BOUSSER, M.G.; MAS, J.L. Patent foramen ovale: is stroke due to paradoxical embolism? **Stroke**, 1993; 24: 31-34.

RINGELSTEIN, E.B.; DROSTE, D.W.; BABIKIAN, V.L.; EVANS, D.H.; GROSSET, D.G.; KAPS, M.; MARKUS, H.S.; RUSSELL, D.; SIEBLER, M. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. **Stroke**, 1998; 29: 725-729.

ROTHROCK, J.F. Patent foramen ovale (PFO) and migraine. **Headache**, 2008; 48: 1153

RUNDEK, T. PFO in stroke: a direct association or coincidence. **European Journal of Neurology**, 2008; 15: 887-888.

RUSSEL, D.; MADDEN, K.P.; CLARK, W.M.; SANDSET, P.M.; ZIVIN, J.A. Detection of arterial emboli using Doppler ultrasound in rabbits. **Stroke**, 1991; 22: 253-258.

SACCO, R.L.; ELLENBERG, J.H.; MOHR, J.P.; TATEMACHI, T.K.; HIER, D.B.; PRICE, T.R.; WOLF, P.A. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. **Annals of Neurology**, 1989; 25: 382-390.

SACCO, R.L.; TONI, D.; BRAININ, M.; MOHR, J.P. Classification of ischemic stroke. In: MOHR, J.P.; CHOI, D.W.; GROTTA, J.C.; WEIR, B.; WOLF, P.A (Ed). **Stroke: pathophysiology, diagnosis and management**. 4^a ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2004. p. 61-74.

SASTRY, S.; DALY, K.; CHENGODU, T.; McCOLLUM, C. Is transcranial Doppler for the detection of venous-to-arterial circulation shunts reproducible? **Cerebrovascular Diseases**, 2007; 23: 424-429.

SASTRY, S.; MACNAB, A.; DALY, K.; RAY, S.; McCOLLUM, C. Transcranial Doppler detection of venous-to-arterial circulation shunts: criteria for patent foramen ovale. **Journal of Clinical Ultrasound**, 2009; 37: 276-280.

SCHNEIDER, B.; ZIENKIEWICZ, T.; JANSEN, V.; HOFMANN, T.; NOLTENIUS, H.; MEINERTZ T. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. **American Journal of Cardiology**, 1996; 77: 1202-1209.

SCHUCHLENZ, H.W.; WEIHS, W.; BEITZKE, A.; STEIN, J.I.; GAMILLSCHEG, A.; REHAK, P. Transesophageal echocardiography for quantifying size of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebrovascular events. **Stroke**, 2002; 33: 293-296.

SCHWARZE, J.J.; SANDER, D.; KUKLA, C.; WITTICH, I.; BABIKIAN, V.L.; KLINGELHÖFER J. Methodological parameters influence the detection of right-to-left shunts by contrast transcranial Doppler ultrasonography. **Stroke**, 1999; 30: 1234-1239.

SCHWEDT, T.J.; DODICK, D.W. Patent foramen ovale and migraine--bringing closure to the subject. **Headache**, 2006; 46: 663-671.

SCHWEDT T.J.; DEMAERSCHALK, B.M.; DODICK, D.W. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. **Cephalalgia**, 2008; 28: 531-540.

SCHWERZMANN, M.; NEDELTCHEV, K.; LAGGER, F.; MATLE, H.P.; WINDECKER, S.; MEIER, B.; SEILER, C. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. **Neurology**, 2005; 65: 1415-1418.

SERENA, J.; SEGURA, T.; PÉREZ-AYUSO, M. J.; BASSAGANYAS, J.; MOLINS, A.; DÁVALOS, A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: a case-control study. **Stroke**, 1998; 29: 1322-1328.

SERENA, J. Patent foramen ovale. What is it and what does it indicate? **Neurologia**, 2006; 21: 689-694.

SERENA, J.; MARTI-FÀBREGAS, J.; SANTAMARINA, E.; RODRÍGUEZ, J.J.; PEREZ-AYUSO, M.J.; MASJUAN, J.; SEGURA, T.; GÁLLEGO, J.; DÁVALOS, A. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. **Stroke**, 2008; 39: 3131-3136.

SOLIMAN, O. I.; GELEIJNSE, M.L.; MEIJBOOM, F.J.; NEMES, A.; KAMP, O.; NIHOYANNOPOULOS, P.; MASANI, N.; FEINSTEIN, S.B.; TEN CATE, F.J. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. **European Journal of Echocardiography**, 2007; 8: S2-S12.

SOUTEYRAND, G.; MOTREFF, P.; LUSSON J.; RODRIGUEZ, R.; GEOFFROY, E.; DAUPHIN, C.; BOIRE, J.; LAMAISON, D.; CASSAGNES, J. Comparison of transthoracic echocardiography using second harmonic imaging, transcranial Doppler and transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. **European Journal of Echocardiography**, 2006; 7: 147-154.

STEINER, M.M.; Di TULLIO, M.R.; RUNDEK, T.; GAN, R.; CHEN, X.; LIGUORI, C.; BRAININ, M.; HOMMA, S.; SACCO, R.L. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. **Stroke**, 1998; 29: 944-948.

STENDEL, R.; GRAMM, H.J.; SCHRÖDER, K.; LOBER, C.; BROCK, M. Transcranial Doppler ultrasonography as a screening technique for detection of a patent foramen ovale before surgery in the sitting position. **Anesthesiology**, 2000; 93: 971-975.

SWEENEY, L.J.; ROSENQUIST, G.C. The normal anatomy of the atrial septum in the human heart. **American Journal of Cardiology**, 1979; 98: 194-199.

TEAGUE, S.M.; SHARMA, M.K. Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. **Stroke**, 1991; 22: 740-745.

THOMPSON, T.; EVANS, W. Paradoxical embolism. **Quarterly Journal of Medicine**, 1930; 23: 135-152.

TOPCUOGLU, M.A.; PALACIOS, I.F.; BUONANNO, F.S. contrast m-mode power Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: utility of submandibular internal carotid artery recording. **Journal of Neuroimaging**, 2003; 13: 315-323.

TORTI, S.R.; BILLINGER, M.; SCHWERZMANN, M.; VOGEL, R.; ZBINDEN, R.; WINDECKER, S.; SEILER, C. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. **European Heart Journal**, 2004; 25: 1014-1020.

VENKETASUBRAMANIAN, N.; SACCO, R.L.; DI TULLIO, M.; SHERMAN, D.; HOMMA, S.; MOHR, J.P. Vascular distribution of paradoxical emboli by transcranial Doppler. **Neurology**, 1993; 43: 1533-1535.

WEBSTER, M.W.I.; CHANCELLOR, A.M.; SMITH, H.J.; SWIFT, D.L.; SHARPE, D.N.; BASS, N.M.; GLASGOW, G.L. Patent foramen ovale in young stroke patients. **The Lancet**, 1988; 2: 11-12.

WILMSHURST, P.T.; PEARSON, M.J.; NIGHTNGALE, S.; WALSH, K.P.; MORRISON, W.L. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familiar migraine with aura. **Heart**, 2004; 90: 1245-1247.

WONGPRAPARUT, N.; ZAMAN, M.; LANGAN, N.; JACOBS, L.E.; KOTLER, M.N.; OWEN, A.N. Paradoxical embolism. **Echocardiography**, 2002; 19: 77-78.

YANKOVSKY, A.E.; KURITZKY, A. Transformation into daily migraine with aura following transcatheter atrial septal defect closure. **Headache**, 2003; 43: 496-498.

ZÉTOLA, V.F.; LANGE, M.C.; MUZZIO, J.A.; MARCHIORO, I.; NOVAK, E.M.; WERNECK, L.C. Transcranial Doppler in the neurological practice. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, 2006; 64: 100-103.

ZIMMER, L.P.; DILLENBURG, R.F.; DORNELLES A.P.; ANDRADE, A.; ZIELINSKY, P. Prenatal restriction of the foramen ovale. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 1997; 68: 285-288.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Planilha de dados da amostra estudada

Paciente	Gênero	Idade	Migração	AVE	HAS	DMI	Hipercolesterolemia	Tabagismo	ETE			DTC			continua
									FOP	ASA	EP	≤ 10 HITS	> 10 HITS	CORTINA	
1	feminino	53	não	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
2	masculino	46	não	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não
3	feminino	17	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
4	feminino	46	não	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
5	masculino	35	não	sim	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não
6	feminino	51	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
7	feminino	25	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
8	feminino	26	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
9	masculino	46	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
10	feminino	48	não	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
11	feminino	36	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
12	masculino	39	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
13	feminino	39	não	sim	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não
14	masculino	20	não	sim	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não
15	feminino	32	não	sim	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não
16	feminino	33	não	sim	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não
17	masculino	16	não	sim	não	não	não	não	não	sim	não	sim	não	sim	não
18	feminino	45	não	sim	não	não	não	não	não	sim	sim	sim	não	não	não
19	masculino	44	sim	não	não	não	não	sim	não	não	sim	não	não	não	não
20	feminino	48	não	sim	não	não	não	não	não	sim	sim	sim	não	sim	não
21	masculino	56	não	sim	não	não	não	não	não	sim	sim	sim	não	sim	não
22	masculino	17	sim	não	não	não	não	não	não	sim	não	sim	não	sim	não
23	masculino	43	não	sim	não	não	sim	não	não	sim	sim	sim	não	não	não
24	masculino	23	não	sim	não	não	não	não	não	sim	sim	sim	sim	não	não

APÊNDICE 1 - Planilha de dados da amostra estudada

Paciente	Gênero	Idade	Migrânea	AVE	HAS	DM	Hipercolesterolemia	Tabagismo	ETE		DTC	Conclusão			
									FOP	ASA		EP	<10 HITS	> 10 HITS	CORTINA
25	masculino	35	não	sim	não	não	não	Não	sim	não	sim	não	não	sim	não
26	masculino	44	sim	não	não	não	não	Não	sim	não	sim	não	sim	não	não
27	feminino	39	não	sim	não	não	não	Não	sim	sim	sim	não	sim	sim	não
28	feminino	26	não	sim	não	não	não	Não	sim	não	sim	não	sim	não	não
29	masculino	14	não	sim	não	não	não	Não	sim	sim	sim	sim	sim	não	não
30	feminino	35	não	sim	não	não	não	Não	sim	não	sim	não	sim	sim	não
31	feminino	57	não	sim	sim	não	sim	Sim	sim	não	sim	não	sim	sim	não
32	feminino	40	não	sim	não	não	não	Sim	sim	não	sim	não	sim	sim	não
33	masculino	51	não	sim	não	não	sim	Não	sim	não	sim	não	sim	sim	não
34	feminino	42	não	sim	não	não	não	Não	sim	sim	sim	não	sim	sim	não
35	feminino	39	não	sim	não	não	não	Não	sim	não	sim	não	sim	não	não
36	feminino	71	não	sim	sim	não	não	Não	sim	não	sim	não	sim	não	sim
37	feminino	23	não	sim	não	não	não	Não	não	não	sim	não	sim	não	sim
38	feminino	30	não	sim	não	não	não	Sim	sim	não	sim	não	sim	não	sim
39	feminino	55	não	sim	não	não	não	Não	sim	não	sim	não	sim	sim	sim
40	feminino	32	não	sim	não	não	não	Não	sim	não	sim	não	sim	não	sim
41	feminino	28	não	sim	não	não	não	Não	sim	não	sim	sim	sim	não	sim
42	masculino	70	não	sim	sim	sim	não	Não	sim	não	sim	não	sim	não	sim
43	feminino	32	não	sim	não	não	não	Não	sim	não	sim	não	sim	sim	sim
44	masculino	28	não	sim	não	não	não	Não	sim	não	sim	não	sim	não	sim
45	feminino	33	não	sim	não	não	não	Não	sim	não	sim	não	sim	sim	não

Artigo

Transcranial Doppler for patent foramen ovale screening. Is there a good correlation with transesophageal echocardiography?

TRANSCRANIAL DOPPLER FOR PATENT FORAMEN OVALE SCREENING

Is there a good correlation with transesophageal echocardiography?

Marcos Christiano Lange¹, Viviane Flumignan Zétola¹, Admar Moraes de Souza², Élcio Juliato Piovesan¹, Juliano André Muzzio¹, Francisco Manoel Branco Germiniani¹, Lineu César Werneck¹

Abstract – Right-to-left shunt (RLS) can be identified by contrast-enhanced transcranial Doppler (cTCD) in patent foramen ovale (PFO) patients. **Aim:** To evaluate cTCD for PFO screening comparing it to cTEE. **Method:** 45 previous cTCD performed for PFO diagnosis and correlated its findings with cTEE. Patients were submitted to a cTCD standardized technique and were divided in two groups according to RLS: Group 1, patients with a positive RLS and Group 2 when RLS was negative. **Results:** 29 (65%) patients were included in group 1 and 16 (35%) in group 2. PFO confirmation by cTEE was performed in 28 (62%) patients. cTCD had a 92.85% sensitivity, 82.35% specificity, 89.65% positive predictive value and 87.5% negative predictive value when compared to cTEE for PFO diagnosis. **Conclusion:** Standardized technique cTCD allows for RLS visualization in PFO patients with a good correlation with cTEE and can be used as a screening test before cTEE.

KEY WORDS: patent foramen ovale, transesophageal echocardiography, transcranial Doppler, ultrasonography.

Doppler transcraniano contrastado para triagem de forame oval patente: existe boa correlação com ecocardiograma transesofágico?

Resumo – A comunicação direita-esquerda (CDE) pode ser identificada por Doppler transcraniano contrastado (DTCC) em pacientes com forame oval patente (FOP). **Objetivos:** Analisar o DTCC para triagem de FOP comparado a ecocardiografia transesofágica (ETEC). **Método:** Realizamos 45 exames de DTCC para diagnóstico de FOP e correlacionamos com os achados do ETEC. Os pacientes foram submetidos a técnica padronizada e divididos em dois grupos conforme a positividade do exame. **Resultados:** 29 (65%) pacientes foram incluídos no grupo 1 (CDE positiva) e 16 (35%) no grupo 2 (CDE negativa). A confirmação do FOP pelo ETEC ocorreu em 28 (62%) pacientes. O DTCC apresentou sensibilidade de 92,85%, especificidade de 82,35%, valor preditivo positivo de 89,65% e valor preditivo negativo de 87,5% comparado ao ETEC para o diagnóstico de FOP. **Conclusão:** A técnica padronizada de DTCC possibilita a visualização de CDE em pacientes com FOP com boa correlação com o ETEC.

PALAVRAS-CHAVE: forame oval patente, ecocardiograma transesofágico, Doppler transcraniano, ultrasonografia.

Patent foramen ovale (PFO) is a congenital heart disease characterized by an opening between the right and left atria resulting from incomplete closure of the *ostium secundum* by the *septum secundum*¹. Recent studies have found an increase prevalence of PFO in women with migraine with aura and young adults (less than 55 years old) with so-called “cryptogenic” ischemic stroke²⁻⁶. Emboli from the venous system can cross the PFO reaching the arterial circulation through a right-to-left shunt (RLS) and

thus leading to a stroke. PFO diagnosis is done by using a contrast-enhanced technique (by injecting saline solution in a peripheral vein) while performing a transesophageal echocardiography (cTEE) and, when positive, it shows a high correlation with necropsy studies⁷. In spite of both high sensibility and specificity, cTEE have some limitations, such as expensiveness, patient’s low tolerability and imperfect intra and inter-observer correlation, due to the fact that it is an operator-dependent method⁸. A great ad-

¹Cerebrovascular Diseases, Neurology Division and ²Echocardiography, Cardiology Division, Department of Internal Medicine, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba PR, Brazil. The authors declare they do not have any conflict of interest related to this article.

Received 25 July 2008. Accepted 29 September 2008.

Dr. Marcos Christiano Lange – Hospital de Clínicas / Serviço de Neurologia - Rua General Carneiro 181 / 4º andar - 80060-900 Curitiba PR - Brasil. E-mail: lange@ufpr.br

vantage of this method is the direct visualization of interatrial septum and atrial septal aneurysm (ASA) identification. ASA is an abnormally redundant *septum primum* flap that extends across the atria⁹. When ASA is associated with PFO, this combined pathology leads to an increase in the risk factor for recurrence of embolic “cryptogenic” stroke⁶.

On the other hand, contrast-enhanced transcranial Doppler (cTCD) is a low cost, non-invasive method, which is easy to perform and to interpret as a screening method for PFO diagnosis. Even though cTCD is known as a diagnostic tool with high sensibility, techniques for performing TCD vary according to some authors^{2,5,10-12}.

The primary aim of this study was to standardize cTCD technique for RLS as a screening method for PFO. Secondly we tried to establish the sensibility and sensitivity of this method when compared with cTEE.

METHOD

We retrospectively analyzed 45 cTCD and cTEE studies for PFO investigation from April 2005 to May 2007. All studies were done after a thorough clinical and neurological evaluation and all patients gave their written, informed consent. Clinical indication for RLS investigation was stroke on 41 patients and migraine on the remaining four.

Contrast-enhanced transcranial Doppler ultrasound

All cTCD studies were performed with the patient in a supine position in a controlled temperature environment (24 to 28°C) by a trained neurologist (Doctors MCL, VFZ, JAM). The equipments used were a RIMED – Smart Lite or a DWL – Doppler Box, both with two 2-MHz transducers. Bilateral middle cerebral arteries (MCA) were insonated through the temporal window at a depth of 50 to 60 mm and fixed with a helmet, as described elsewhere¹³. Contrast consisted of 10 mL air-mixed saline solution (9 mL of normal saline solution + 1 mL of air) injected as a bolus into a large right antecubital vein while resting (resting phase) and before Valsalva maneuver (VM). The Valsalva maneuver was performed five seconds after intravenous contrast injection and its effectiveness was monitored by a 25% decrease of MCA flow velocity. Both studies (resting phase and VM phase) were repeated three times, with each test lasting one minute. A right-to-left shunt (RLS) was considered positive (Group 1) when at least one air microbubble was detected on the spectral display of at least

one of the monitored MCA. Conversely, RLS was negative (Group 2) when during the next 60 seconds following contrast injection there was no identified microbubble in either MCA. Patients with a positive test were classified in two grades: small RLS (≤ 10 bubbles) and large RLS (>10 bubbles), the latter subgroup was further labeled as a “curtain” RLS if uncountable signals passed during MCA monitoring. In addition, we separated Group 1 in two other subgroups: positive only during VM phase and positive at rest and with the VM. Finally we compared results from cTCD with cTEE.

Contrast-enhanced transesophageal echocardiography

All patients underwent cTEE, which was performed by a cardiologist trained in this technique (Dr. AMS). All exams were done with a Hewlett Packard Sonos 5500 imaging system and a 5MHz wide-band multiplane transducer. Patients were examined in the fasting state and received only local pharyngeal anesthesia (topical lidocaine spray). For the diagnosis of a RLS, contrast consisted of 10 mL air-mixed saline solution (9 mL of normal saline solution + 1 mL of air) injected as a bolus into a large antecubital vein during resting and after Valsalva maneuver. Patients were trained in performing the VM before the procedure with a five seconds' duration. The effectiveness of the VM was verified by observing the bulging of the interatrial septum into the left atrium. The presence of a PFO was assumed if at least one microbubble passed from the right to the left atrium on the first three cardiac cycles after contrast injection. An ASA was presented if interatrial septum moved more than 10 mm in either atrium side during systole.

Statistical analysis was performed with SPSS 12.0 software (SPSS Inc.). Statistical significance was assessed by t-Student test for parametric variables and Chi-Square or Mann Whitney tests were used for non-parametric variables. Correlation tests were done for etiological and risk factors with RLS grades by cTCD. Statistical significance was determined at $p < 0.05$.

RESULTS

A total of 29 (65%) patients had positive RLS (Group 1): mean age was 38 ± 14.6 years and 17 (57%) were females. The other 16 (35%) patients had a negative RLS (Group 2), with a mean age of 37 ± 11 years. In this group 11 (68%) patients were females. There was no statistical difference between groups for demographic variables (age and gender distribution) (Table 1).

Table 1. Demographic data.

	Group 1 (positive RLS)		Group 2 (negative RLS)		p
	n (%)	Mean age \pm sd	n (%)	Mean age \pm sd	
Gender distribution					
Female	17 (58.62)	39.7 \pm 12.49	11 (68.75)	36.9 \pm 11.68	0.706*
Male	12 (41.38)	36.75 \pm 17.65	5 (31.25)	37.2 \pm 10.7	0.792*
Total	29 (64.44)	38.48 \pm 14.62	16 (35.56)	37 \pm 11.02	0.734*

RLS, right-to-left shunt; *Mann-Whitney test.

Table 2. Clinical indication for RLS investigation and stroke risk factors.

	Group 1 (n=29) n (%)	Group 2 (n=16) n (%)	EP+ × EP- p
Indication			
Ischemic stroke	26 (90)	15 (93)	0.432*
Migraine	3 (10)	1 (7)	0.616**
Stroke risk factors			
HBP	3 (10)	6 (37)	0.031*
DM	1 (3.5)	1 (6.25)	0.666*
HCh	3 (10)	1 (6.25)	0.648*
CS	4 (14)	2 (12.5)	0.904*

HBP, high blood pressure; DM, diabetes mellitus; HCh, hypercholesterolemia; CS, cigarette smoking; *Mann-Whitney test; **Chi-square test.

Table 3. Bubble findings in Group 1 (n=29).

	Total n	Rest n (%)	VM sensitized n (%)	Rest × VM sensitized p
Small	10	3 (30)	7 (70)	0.006*
Large	19	17 (89)	2 (11)	0.562*
Curtain	13	12 (92)	1 (8)	0.039*

Small: ≤10 bubble; large: >10 bubble; curtain- uncountable signals; rest represents patients with positive RLS study both at rest and during VM study; VM sensitized represents patients with RLS study positive only during VM test; *Mann-Whitney test.

Clinical indication for RLS study in Group 1 was stroke in 26 (90%) patients and migraine in the remaining three (10%). For Group 2, 15 (93%) patients were evaluated for stroke and one (7%) for migraine. There was no statistical difference between the two groups (Table 2).

In Group 1 four (14%) patients were cigarette smokers, three (10%) had high blood pressure, three (10%) had hypercholesterolemia and one (3.5%) had diabetes. In Group 2 two (12.5%) patients were smokers, six (37%) had high blood pressure, one (7%) had hypercholesterolemia and one (7%) had diabetes. There was no statistical difference between groups for any of the risk factors, except for high blood pressure that was more common in Group 2 (p=0.031) (Table 2).

In relation to RLS grade in Group 1, ten (34%) patients had a small RLS and 19 (66%) had a large RLS, of the latter 13 (68%) had a "curtain" effect on cTCD (Table 3). In Group 1, 20 (69%) patients had a positive RLS during both phases (resting and VM), nine (31%) had a positive RLS only during VM phase, seven (77%) presented with a small RLS and two (22%) with a large RLS; of those, only one (11%) presented with a curtain effect (Table 3).

When VM was performed we could recognize a positive RLS increase in 45%, which was more significant in the small RLS subgroup (a 200% increase) than in the large RLS subgroup (11% increase). No patient in the study had positive test only while resting.

Table 4. Contrast-enhanced TCD versus contrast-enhanced TEE for PFO identification.

	cTEE+	cTEE-	Total
cTCD +	26	3	29
cTCD -	2	14	16
Total	28	17	45
Sensitivity: 92.85%; Specificity: 82.35%			
Positive predictive value: 89.65%;			
Negative predictive value: 87.50%			

TCD, transcranial Doppler; TEE, transesophageal echocardiography; PFO, persistent foramen ovale.

After comparing RLS during both the resting phase and VM versus RLS triage only in the VM phase we found the following results: for the small grade RLS subgroup (n=10) there is a statistical significance for VM test (p=0.006), however for the large grade subgroup (n=19) there is no statistical significance (p=0.562) between the two techniques. Also, when the "curtain" RLS subgroup was studied, we found that for those patients undergoing the combined the resting test and VM phases there was a significant finding for RLS when compared with the isolated VM phase (p=0.039).

Contrast-enhanced transesophageal echocardiography, the so-called gold-standard technique for PFO identification, was positive in 28 (62%) patients and negative on

the others 17 (38%). When we compared cTCD versus cTEE, we could identify two patients from group 2 with a positive cTEE and three from group 1 with a negative cTEE (one with a small RLS and two with a large RLS) (Table 4). Thus, cTCD for PFO diagnosis had a 92.85% sensibility, 82.35% specificity, 89.65% positive predictive value and 87.5% negative predictive value when compared to cTEE (Table 4).

In addition, three patients from group 1 had a positive ASA on cTEE, all of which had a large RLS by cTCD (two of them with a "curtain" effect). This corresponded to 15% of all large RLS grade cTCDs. Conversely, none of the patients in group 2 had ASA.

We found a good correlation between headache and "curtain" RLS ($p=0.013$) and stroke and large RLS ($p=0.039$), but not for other risk-factors as high blood pressure, diabetes, hypercholesterolemia and cigarette smoking.

DISCUSSION

Our study confirmed that cTCD can be safely performed as a screening method for suspected PFO in patients with either stroke or migraine prior to a cTEE study, with a high sensibility (92.85%) and specificity (82.35%). A standardized technique was important for these results with a VM test leading to a 45% increase the positive results.

cTCD is a non-invasive, low cost test, which also can be easily repeated and is well tolerated by the patients. Time and again cTCD was proved to be a valuable toll in the evaluation of stroke and others neurological diseases^{5,14}. Our study showed similar results of cTCD when compared to cTEE for PFO evaluation as previously published in both national and international studies with a sensibility ranging from 66% to 100% and a specificity of 62% to 100%^{2,5,10-12,15-19}.

We highlight that the finding of positive RLS by cTCD with negative cTEE, as in three of our cases, can correspond to a cTEE false-negative. This can be due to several factors, such as an inadequate transesophageal window, negative contrast effect at right atrium and high pressure levels in the left atrium without flow inversion crossing the PFO from the right atrium to the left one²⁰⁻²³. This can also occur in the setting of an extracardiac shunt, such as a pulmonary arteriovenous fistula²⁴. Using cTCD, the timing from contrast injection until identification of the first bubble on the MCA can be used to differentiate between a cardiac and an extracardiac shunt: if the first bubble is identified in up to 11 seconds after contrast injection, the RLS is considered cardiac; on the other hand, if the time until identification of the first bubble is over 14 seconds, the shunt can be considered to be extracardiac in origin. However, this remains a controversial topic in the literature and there is no consensus regarding this criterium, which we could not confirm in our study¹⁰.

A positive cTEE with a negative cTCD for the evaluation of PFO, as found in two of our patients, can occur if the PFO is a small one, thus impairing cTCD sensitivity when it is performed by insonating only two brain vessels or if there is some kind of limitation that prevents the patient from performing the VM correctly.

VM evaluation led to an increase of 45% in RLS identification. This finding is more significant in patients with a small RLS. In order to avoid misdiagnosis, a negative resting test should be complemented by a VM test. VM increases the pressure in the right atrium causing a flow inversion across the PFO that cannot be observed in the resting phase. We cannot overstate the significance of the VM in the diagnosis of RLS, as several strokes result from embolization occurring in similar high-pressure settings such as the cuff maneuver and physical activity²⁵. Incorrectly performed VM studies are due to uncooperative patients who fail to perform the maneuver properly, in ICU patients who are intubated and in assisted mechanical ventilation, if sedatives were used prior or concurrently with the cTCD and in patients with cognitive impairment.

It is also important to emphasize that the majority of patients with a positive RLS had a large RLS (66%), with a curtain pattern occurring in 68% of these patients and in 45% of all patients. Previous studies have already established the importance of quantitative evaluation related to stroke recurrence⁵.

Only three patients with PFO plus ASA were identified, all of whom had a large RLS. We hypothesize that the association of ASA and PFO has a high probability of RLS, which can be identified by cTEE in those patients with a large shunt. This dual pathology could increase RLS and recurrence of stroke as showed in previous studies⁶.

Finally, we concluded that cTCD performed with a standardized technique is an excellent method for PFO identification, with both high sensibility (92.85%) and specificity (82.35%) when compared to cTEE. It is important to perform either test both while resting and under VM in order to increase these values. Availability, low cost and a less invasive technique are important features that allow the neurologist to perform a cTCD study prior to cTEE when investigating for PFO. In addition, cTCD findings can be used when performing a follow-up test after surgical or percutaneous closure of PFO.

REFERENCES

- Desai AJ, Fuller CJ, Jesurum JT, Reisman M. Patent foramen ovale and cerebrovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:446-455.
- Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* 1999;52:1622-1625.

3. Sztajzel R, Genoud D, Roth S, Mermillod B, le Floch-Rohr J. Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:102-106.
4. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148-1152.
5. Serena J, Segura T, Pérez-Ayuso MJ, Bassaganyas J, Molins A, Dávalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: a case-control study. *Stroke* 1998;29:1322-1328.
6. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.
7. Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, Hofmann T, Noltenius H, Meinerz T. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol* 1996;77:1202-1209.
8. Cabanes L, Coste J, Derumeaux G, et al. Interobserver and intraobserver variability in detection of patent foramen ovale and atrial septal aneurysm with transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:441-446.
9. Pearson AC, Magelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1223-1229.
10. Angeli S, Del Sette M, Beelke M, Anzola GP, Zanette E. Transcranial Doppler in the diagnosis of cardiac patent foramen ovale. *Neurol Sci* 2001;22:353-356.
11. Droste DW, Silling K, Stypmann J, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: time window and threshold in microbubble numbers. *Stroke* 2000;31:1640-1645.
12. Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, et al. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke* 2002;33:2211-2216.
13. Newell DW, Aaslid R. *Transcranial Doppler*. New York: Raven Press, 1992:145-151.
14. Zétola VF, Lange MC, Muzzio JA, Marchioro I, Novak EM, Werneck LC. Transcranial Doppler in the neurological practice. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64:100-103.
15. Negrão EM, Brandi IV, Nunes SV, Beraldo PS. Abnormalities of interatrial septum and ischemic stroke in young people. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:1047-1053.
16. Droste DW, Kriete JU, Stypmann J, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke* 1999;30:1827-1832.
17. Zanette EM, Mancini G, Castro S, Solaro M, Carboni D, Chiarotti F. Patent foramen ovale and transcranial Doppler: comparison of different procedures. *Stroke* 1996;27:2251-2255.
18. Anzola GP, Renaldini E, Magoni M, Costa A, Cobelli M, Guindani M. Validation of transcranial Doppler sonography in the assessment of patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:194-198.
19. Devuyt G, Despland PA, Bogousslavsky J, Jeanrenaud X. Complementarity of contrast transcranial Doppler and contrast transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur Neurol* 1997;38:21-25.
20. Hamann GF, Schätzer KD, Fröhlig G, et al. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology* 1998;50:1423-1428.
21. Lindeboom JE, van Deudekom MJ, Visser CA. Traditional contrast echocardiography may fail to demonstrate a patent foramen ovale: negative contrast in the right atrium may be a clue. *Eur J Echocardiogr* 2005;6:75-78.
22. Gin KG, Huckell VF, Pollick C. Femoral vein delivery of contrast medium enhances transthoracic echocardiography detection of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1994-2000.
23. Movsowitz HD, Movsowitz C, Jacobs LE, Kotler MN. Negative air-contrast test does not exclude the presence of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1993;126:1031-1032.
24. Aguirregomozcorta M, Ustrell X, Ramió-Torrentà LL, Serena J. Diagnosis of isolated pulmonary arterio-venous fistula using contrast transcranial Doppler. *Neurologia* 2006;21:40-43.
25. Wu LA, Malouf JF, Dearani JA, Hagler DJ, et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: current understanding and management options. *Arch Intern Med* 2004;164:950-956.